FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marc WUILLEME
Ancien Interne du C.H.U. de Caen
Né le 11 Juillet 1936, à Hieville (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le 1969

LES TROUBLES DIGESTIFS DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE

(A propos de deux observations)

Président : M. DEBRAY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marc WUILLEME
Ancien Interne du C.H.U. de Caen
Né le 11 Juillet 1936, à Hieville (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le 196

LES TROUBLES DIGESTIFS DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE

(A propos de deux observations)

Président : M. DEBRAY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1969

A MA MERE

in Memoriam.

A MON PERE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Charles DEBRAY

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE Daniel CATTAN

Qui est à l'origine du choix de ce travail et qui n'a cessé de me conseiller dans sa réalisation.

Avec l'expression de ma vive gratitude pour son enseignement fructueux au cours de mon séjour d'un an dans son service et sa grande bienveillance.

A MES MAITRES DANS L'INTERNAT (C.H.U. de CAEN)

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PORIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. OLIVIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.P. FOUCAULT

MONSIEUR LE DOCTEUR Jacques L'HIRONDEL

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE A. VALLA

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LEMENAGER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE D. CATTAN

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. VILLEY

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

La multiplicité des travaux sur les neuropathies diabétiques témoigne de l'intérêt qu'elles soulèvent.

Si les manifestations périphériques de la neuropathie diabétique sont connues depuis près d'un siècle, ce n'est que beaucoup plus récemment qu'a été reconnue la possibilité d'une atteinte diffuse du système nerveux végétatif.

Le rôle du système nerveux végétatif a été, en pathologie digestive comme ailleurs, démesurément gonflé au début du siècle. Il n'est, pour s'en convaincre, que de relire les descriptions :

- des dyspepsies neuro-motrices de GERMAIN SEE
- des dyspepsies sensitivo-motrices de MATHIEU
- des gastro-névroses de HAYEM
- des syndromes encéphalo-gastriques
- des endosympathoses d'ETIENNE MAY dont les formes palpitantes, spasmodiques, diffuses et lipothymiques ont du faire pâlir bien des candidats à l'Internat.

Des troubles fonctionnels, que des méthodes d'exploration plus modernes auraient peut-être pu rattacher à des lésions organiques ont été attribuées indiscutablement avec excès au système nerveux végétatif. L'effet de ces excès a été, par réaction, de minimiser le rôle de ce système en pathologie, et surtout en pathologie digestive.

Pourtant, l'existence de troubles de la cinétique gastro-intestinale dans des affections du système nerveux central est une notion bien établie. Ainsi dans la sclérose

latérale amyotrophique, il existe une atteinte importante du noyau moteur dorsal du nerf pneumogastrique : B. HILLEMAND retrouve, chez six malades sur huit étudiés, une hypotonie, un hypopéristaltisme, une dilatation et un retard à l'évacuation de l'oesophage, de l'estomac et du bulbe duodénal. Des faits analogues ont été observés dans la Poliomyélite antérieure aigüe, la diphtérie, le botulisme (Travaux cités par B. HILLEMAND).

Nous connaissons, d'autre part, les effets digestifs de drogues réalisant une inhibition du système nerveux végétatif : ainsi la constipation due aux substances ganglioplégiques, la diarrhée entraînée par la guanéthidine (qui inhibe les récepteurs alpha et béta adrénergiques), les troubles digestifs dus au propanolol (inhibiteur des récepteurs béta).

Peu à peu, enfin, se sont dégagés des syndromes associant une atteinte indiscutable du système nerveux végétatif et des troubles de la motricité digestive : tel est le cas de la neuropathie diabétique, de la maladie orthostatique idiopathique et de certaines formes de l'amylose.

Ayant pu observer en un an deux malades atteints de neuropathie diabétique avec forte participation digestive, il nous a paru important de souligner quelques points particuliers et de tenter une synthèse des travaux effectués sur ce syndrome dont la fréquence semble être encore sous-estimée.

Ce travail comprend sept parties :

I. - Une étude historique d'ensemble de la neuropathie diabétique.

II. - Un rappel de ses symptômes.

III. - Nos deux observations.

IV. - Une étude des troubles digestifs de la neuropathie diabétique.

V. - Un rappel des manifestations digestives analogues de quelques autres maladies qui touchent le système nerveux végétatif.

VI. - Nous tenterons, à la lumière des différents travaux de la littérature, de dégager une interprétation de ces troubles.

VII. - Nous envisagerons les possibilités thérapeutiques dont nous disposons actuellement pour pallier ces manifestations pathologiques.

-:-:-:-:-:-

I. - HISTORIQUE

Les neuropathies diabétiques sont connues depuis longtemps, et de nombreux auteurs y ont attaché leur nom. On retrouvera les références bibliographiques de leurs publications en partie dans ce travail, et aussi dans ceux de JORDAN, de RUNDLES, de PORCHER.

John ROLLO, en 1798, signale le premier des manifestations neurologiques chez un diabétique. Mais c'est MARCHAL de CALVI qui, en 1864, observant des troubles neurologiques au niveau du nerf sciatique et des zones d'anesthésie périphérique chez des diabétiques, établit une relation de cause à effet entre le diabète et ces troubles.

ROSENSTEIN (1876), TROUSSEAU, BOUCHARDAT (1877), décrivent des sciatiques diabétiques, et cinq ans plus tard, BERNARD FERRE et WORMS réalisent une étude d'ensemble où ils rapportent les troubles nerveux non pas au diabète, mais "au trouble général de nutrition qui détermine la glycosurie".

BOUCHARD, en 1884, attire l'attention sur l'absence fréquente des réflexes tendineux chez le diabétique.

En 1885, ALTHAUS, dans une étude détaillée des symptômes cliniques de la neuropathie, les rapproche de ceux du tabes. La même année, LEVAL-PIQUECHEF crée le terme de "pseudo-tabes" et PAVY décrit l'hyperesthésie cutanée localisée et l'intensification nocturne des symptômes.

LEYDEN en 1887, établit une classification clinique, distinguant des formes :

I. - Hyperesthésiques ou névralgiques,

II. - Motrices ou paralytiques,

III. - Ataxiques ou pseudotabétiques avec hypoesthésie périphérique, aréflexie tendineuse, aréflexie pupillaire.

CHARCOT (1890) compare les manifestations neurologiques de l'alcoolisme, du diabète et du béri-béri, note les complications vasculaires du diabète, et insiste sur le steppage du diabétique.

AUCHE, la même année, tente sans succès de reproduire expérimentalement les lésions de névrite observées cliniquement en injectant dans les troncs nerveux des solutions sucrées concentrées.

INGELRANS (1906) dresse une nouvelle classification où il distingue les névralgies, les mononévrites motrices, sensitives et mixtes, les polynévrites symétriques avec les trois formes de LEYDEN, l'abolition isolée des réflexes rotuliens et l'atteinte des nerfs optiques.

En 1920, KRAUSS précise les caractères des atteintes nerveuses et insiste, dans le cadre des manifestations nerveuses, sur l'importance des phénomènes sensitifs par rapport aux phénomènes moteurs.

ANDRE THOMAS en 1928 mentionne la possibilité d'atteinte du système nerveux autonome.

WOLTMANN et WILDER présentent en 1929 un travail portant sur six pièces anatomiques (membres gangrenés amputés) et quatre autopsies, où ils étudient les lésions des troncs nerveux et plus spécialement des vasa nervorum.

C'est vers cette période qu'apparait une nouvelle attitude, plus sceptique, plus critique, où les auteurs vont s'attacher à distinguer les troubles neurologiques apparus chez des diabétiques des troubles authentiquement diabétiques. Certains auteurs vont même jusqu'à nier l'existence de la neuropathie diabétique.

En 1932, MAURIAC reprend la classification d'INGELRANS et oppose les formes indolores motrices du sujet jeune, réagissant au traitement insulinique, aux formes douloureuses du sujet âgé, donnant rarement des atteintes motrices et ne cédant pas à l'équilibration du diabète par l'insuline.

R. BOULIN et M. LABBE (1934) critiquent cette théorie : s'ils nient la valeur discriminative de la douleur, ils insistent sur le critère évolutif et thérapeutique en faveur de l'étiologie diabétique.

En 1936, BARGEN, BOLLMANN et KEPLER signalent le développement d'un syndrome diarrhéique grave chez des patients souffrant de diabète sévère. Les explorations qu'ils pratiquent éliminent une atteinte pancréatique comme étiologie du trouble.

En 1945, RUNDLES étudie cent vingt cinq cas de neuropathie diabétique et insiste sur l'apparition de la neuropathie au cours d'un diabète méconnu ou insuffisamment traité. Il note l'association, relativement fréquente pour lui, diarrhée-neuropathie chez certains diabétiques, l'atteinte générale et celle du système nerveux végétatif.

BAILEY et MURRAY, en 1946, s'appuyant sur la classification de JORDAN (1936) et les travaux de TREUSCH, distinguent quatre groupes de neuropathies : hyperglycémique, ischémique, neuropathique vrai et neuropathique viscéral.

La même année, SHERIDAN et BAILEY présentent quarante et un malades diabétiques souffrant de diarrhée intermittente nocturne et présentant des signes cliniques de neuropathie diabétique.

Les travaux de BROCH et KLOVSTADT (1947), ROGER et PELLEGRIN (1950), GOODMAN, MARTIN (1953), LEBOURHIS (1953), VOJINOVITCH (1954), MATTHEWS (1955), GARCIN et LAPRESLE (1956), BOULIN (1957), GILBERT-DREYFUS (1958), ELLENBERG et KRAINER (1959) contribuent également à dégager de nouvelles formes de la maladie et à enrichir la symptomatologie si variée de la neuropathie diabétique.

En 1958 P. KASSANDER décrit la paralysie gastrique de la neuropathie diabétique qu'il nomme "gastroparesis diabeticorum". Deux ans auparavant BERGE et coll. ont signalé l'existence d'une stéatorrhée dans huit cas de diabète jeune, diabète grave instable, accompagnée d'une neuropathie périphérique et vésicale.

En 1960, BOULET et Coll. présentent une étude statistique portant sur quatre vingt quatorze neuropathies diabétiques et en 1961 P. MICHON et Coll. publient une série de quatre cent quatre vingt dix huit observations de diabète, dans laquelle ils concluent qu'une neuropathie diabétique ne peut être définie que par un critère majeur isolé ou non (atteinte polynévritique, troubles de la sensibilité objective, atteinte d'une paire cranienne, troubles végétatifs, manifestation cérébrale non vasculaire)ou par deux critères mineurs (tout trouble isolé de la sensibilité subjective, abolition d'un réflexe ostéotendineux symétrique, trouble trophique isolé).

C'est à cette époque récente que l'on trouve dans la littérature de nombreux travaux se rapportant à l'étude

[illegible]

[illegible]

[illegible]

des troubles digestifs de la neuropathie diabétique et plus particulièrement aux troubles de la malabsorption que ceux-ci peuvent entraîner. Ainsi les travaux de FRANCOIS et MOURIQUAND (1957), de MAILMAN (1958), d'ELLENBERG (1960), de SUMI (1961), de BUCHAN (1962), de VINNIK (1962), de GOLDSTEIN (1967), de DURET, MAINGUET et THYS (1967).

Il faut encore signaler la description par ELLENBERG en 1966 d'un curieux trouble entrant dans le cadre de la neuropathie viscérale : l'éjaculation rétrograde.

Ainsi, après un stade de découverte et d'élaboration, puis une période de scepticisme où l'on doute de leur existence même, l'histoire déjà longue des neuropathies diabétiques est entrée dans sa troisième phase où, admises à l'unanimité, elles font l'objet de nombreux travaux.

-:-:-:-:-:-

-:-:-:-:-:-

II. - LES SYMPTOMES DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE

A - LES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES

1°) Les troubles sensitifs

Ils sont à la fois subjectifs et objectifs. Ils constituent les manifestations prédominantes de la neuropathie diabétique, du moins au début, car ils sont, en règle, les premiers apparus.

a) Les troubles subjectifs

Ils consistent en douleurs et en paresthésies. Très variables dans leur type et leur intensité, ils siègent, en règle, tout au moins au début, aux extrémités des membres et beaucoup plus fréquemment aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs.

Les paresthésies, à type d'engourdissement, de fourmillements des extrémités, sont très fréquentes. Le malade peut signaler spontanément une diminution de la sensibilité superficielle avec l'impression de percevoir les objets à travers un gant, ou de marcher sur du coton.

Les douleurs procèdent par poussées. Elles sont également très fréquentes (80 % pour BAILEY et MURRAY). A type de broiement, d'élancement, elles siègent dans le territoire du sciatique ou du crural (ce dernier siège serait pour certains auteurs particulièrement évocateur de l'étiologie diabétique). Mais l'on peut voir dans d'autres cas, ou plus tard, chez le même malade, des névralgies intercostales, cervicobrachiales, trigéminées. Leur intensité peut aller de la simple gêne douloureuse à la névralgie atroce. Ces douleurs ont une exacerbation

nocturne très caractéristique, et sont augmentées par le repos, alors que la marche ou tout autre exercice physique les atténue, ce qui constitue un élément très important du diagnostic différentiel avec les algies des artérites.

Le caractère de bilatéralité de ces divers troubles, que WORMS avait souligné, n'est pas apparu clairement aux auteurs récents qui, tels GARCIN et LAPRESLE, insistent au contraire sur leur caractère migrateur et capricieux et sur l'absence fréquente de symétrie.

b) Les troubles objectifs sont variables

Le trouble le plus fréquent serait une hypoesthésie tactile aux zones mal limitées, ne correspondant que rarement à un territoire radiculaire donné, à prédominance distale, aux membres inférieurs.

RUNDLES signale la possibilité de troubles de la sensibilité thermoalgésique.

Mais on a récemment insisté sur la fréquence et la grande valeur des perturbations de la sensibilité profonde. Le signe le plus évident en est la diminution ou la perte de la sensibilité vibratoire au diapason.

Pour JORDAN (1943) son atteinte était rare. RUNDLES, sur cent vingt cinq malades, trouve une diminution de la sensibilité au diapason chez trente sept malades, et une anesthésie vibratoire complète chez vingt autres.

MIRSKY et Coll. (1953) ont montré que le seuil moyen de la sensibilité vibratoire était plus élevé chez les diabétiques que chez les sujets normaux.

MARTIN (1953) note l'abolition de la sensibilité osseuse dans 2/3 des cas. BOULIN (1957) conclut au déficit précoce et marqué de la sensibilité profonde, et M. MICHON (1961) en fait un critère majeur de la neuropathie diabétique.

L'intensité de cette atteinte profonde est variable, et peut aller de la légère hypoesthésie à l'apparition d'un signe de Romberg.

2°) Les troubles des réflexes

Ce sont les troubles les plus anciennement décrits dans le diabète, puisque BOUCHARD, dès 1884, note l'aréflexie rotulienne.

L'abolition des réflexes achilléens est cependant encore plus fréquente que celle des rotuliens (WILLIAMSON, 1903).

Les troubles des réflexes au niveau des membres supérieurs sont beaucoup moins fréquents.

Mais si ces perturbations sont bien connues et sont retrouvées par tous les auteurs, ceux-ci sont loin de s'accorder sur leur fréquence, ainsi qu'en témoignent leurs travaux :

WILLIAMSON (1903) relève une aréflexie achilléenne dans 42 % des cas,une aréflexie rotulienne dans 16 % des cas.

RUNDLES note une absence des achilléens chez cent un malades sur cent vingt cinq, soit 81 %, et une absence des rotuliens chez soixante dix malades, soit 56 %. Il signale aussi une diminution ou une disparition des réflexes bicipitaux et/ou tricipitaux dans un tiers des cas.

Pour BONKALO (1950), absence des achilléens dans 64,9 % des cas, des rotuliens dans 50 % des cas.

Pour GOODMANN (1955) les chiffres sont respectivement de 48 % et 25 %.

RAVAULT et Coll. (1959) trouvent deschiffres beaucoup plus bas 17 % et 8 %.

Il faut insister avec certains auteurs (ROGER et PELLEGRIN) sur la difficulté, chez des malades fatigués et douloureux, à mettre en évidence des réflexes pourtant présents.

Quoiqu'il en soit, l'aréflexie tendineuse, quand elle existe, est en règle, définitive, sans rétrocession possible.

Enfin, l'existence d'un signe de Babinski, uni ou bilatéral, a été signalée (GARLAND et TAVERNIER, 1953 - VOJINOVITCH, 1954 - un malade d'ELLENBERG (1958) avait également un Babinski droit).

3°) Les troubles moteurs

Ils sont beaucoup plus rares que les troubles sensitifs. Leur intensité est, en règle, modérée, et la paralysie vraie est rare. Le malade signale le plus souvent une faiblesse, surtout au niveau des membres inférieurs qui doit faire procéder à un examen neurologique minutieux, car comme pour les troubles de la sensibilité, tous les territoires peuvent être atteints, réalisant l'aspect de la multinévrite.

Le siège le plus fréquent des troubles moteurs est aux membres inférieurs, dans deux territoires d'élection : la loge antéro-externe de la jambe d'une part, quadriceps, psoas et adducteurs d'autre part.

Les troubles moteurs sont uni ou bilatéraux, et dans ce cas généralement asymétriques. Ils s'accompagnent précocement d'amyotrophie.

4°) Les atteintes des nerfs craniens

La caractéristique générale de ces atteintes est leur début brusque et leur possibilité de guérison sans séquelles. Seule fait exception à cette règle l'atteinte du nerf optique, dont l'installation est lentement progressive mais qui ne régresse pas, entraînant une cécité définitive. Cette névrite optique rétrobulbaire, heureusement très rare, a été signalée par différents auteurs (JOSLIN, JORDAN, COLLIER).

L'atteinte des nerfs crâniens porte surtout sur le facial et les oculo-moteurs.

La paralysie faciale périphérique n'est pas rare au cours du diabète, et la constatation d'une telle paralysie doit en faire rechercher systématiquement les stigmates biologiques. Elle est régressive, mais volontiers récidivante, du même côté ou du côté opposé.

Mais les paralysies oculo-motrices sont de loin les plus fréquentes. Elles atteignent le plus souvent le moteur oculaire externe, puis le moteur oculaire commun, enfin moins souvent le pathétique. En règle, l'atteinte du nerf est unilatérale. Son installation est souvent précédée de douleurs orbito-temporales et dans le territoire d'une des branches homolatérales du trijumeau. Elle guérit en quelques mois avec le traitement du diabète. Le trijumeau sensitif peut être intéressé, entraînant des névralgies faciales qui ont volontiers tendance à se bilatéraliser.

En fait, à peu près tous les nerfs crâniens peuvent être touchés. L'atteinte peut être isolée, localisée à un seul tronc nerveux ou toucher de multiples nerfs. LARSON et MUCHINCLOSS (1950) ont eu l'occasion d'observer trois cas

de paralysies bilatérales et extensives touchant moteur oculaire commun, trijumeau, glosso-pharyngien, facial et pneumogastrique.

Chez un même malade, les atteintes isolées peuvent se répéter dans le temps en changeant le territoire (GARCIN et LAPRESLE).

La possibilité d'anomalies pupillaires est admise par tous, mais leur fréquence est très diversement appréciée (25 % pour RUNDLES, 3 % pour WAITE et BEETHAM). Ces anomalies consistent en un myosis, une inégalité pupillaire, une lenteur à l'accommodation à la lumière. Tous ces signes peuvent faire penser à l'existence d'un signe d'Argyll-Robertson au cours de certaines neuropathies diabétiques, et certains auteurs (JORDAN, RUNDLES), tout en insistant sur sa rareté, ont affirmé sa réalité. D'autres auteurs sont beaucoup plus sceptiques, tel MENCER MARTIN.LEBOURHIS (Thèse 1953) étudiant particulièrement cette question et analysant les différents cas de la littérature, conclut à la possibilité de l'existence d'un Argyll tout en insistant sur sa rareté.

°

° °

B - LES ANOMALIES DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

Les modifications du L.C.R. de la neuropathie diabétique consistent exclusivement en une élévation du taux d'albuminorachie. C'est une anomalie très fréquente : elle est retrouvée par E.R. YVES dans 69 % et par E.P. JOSLIN dans 72 % des cas de neuropathie diabétique. RUNDLES, sur trente et un cas,

trouve treize fois un taux d'albumine compris entre 0,48 et 0,80 et trois fois une hyperalbuminorrachie très forte à 2 g,68, 3g,64 et 4g,26.

Cette hyperalbuminorrachie serait particulièrement fréquente dans les formes arthropathiques, viscérales et radiculaires de la neuropathie (LEBOURHIS).

Certains auteurs ont montré qu'il semble y avoir un parallélisme entre le taux de l'albuminorrachie et la gravité de la neuropathie.

RUNDLES a précisé que cette notion semblait exacte mais que l'inverse n'est pas vrai, certaines neuropathies graves pouvant présenter un liquide céphalo-rachidien normal.

°
° °

C - LES MYELOPATHIES

Bien que l'atteinte des nerfs et des racines soit prépondérante dans le diabète, la participation médullaire est attestée dans certaines observations de neuropathie typique par la présence d'un signe de Babinski authentique.

WOLTMAN et WILDER, GRIGGS et OSLEN ont relevé dans leurs observations des lésions médullaires des cornes antérieures, des cordons postérieurs et latéraux.

BOULET et Coll. d'une part, GARCIN et LAPRESLE d'autre part ont observé des cas où le tableau réalisé est celui d'une sclérose combinée.

D'autres tableaux, associant douleurs fulgurantes, ataxie avec troubles de la sensibilité profonde, abolition des réflexes tendineux et éventuellement arthropathies ont fait parler de pseudo-tabes diabétique. Pour RUNDLES, il s'agirait là d'une neuropathie périphérique avec atteinte élective des fibres longues.

Cependant, les atteintes médullaires sont si rares qu'il faut garder toujours à l'esprit la possibilité d'une association fortuite à une autre maladie. Mais "ces réserves étant faites, rien ne s'oppose à ce qu'une maladie nutritionnelle aussi complexe que le diabète puisse être à l'origine de dégénérescences médullaires" (GARCIN et LAPRESLE).

°
° °

D - LES TROUBLES TROPHIQUES

1°) Les amyotrophies diabétiques

En 1953, H. GARLAND décrivait une forme particulière d'atteinte neurologique chez le diabétique, caractérisée par une amyotrophie intense,véritable "fonte musculaire" localisée à la loge antérieure de la cuisse et à moindre degré aux muscles de la loge postérieure de la jambe. Cette amyotrophie s'accompagnait d'une faiblesse musculaire de la racine du membre inférieur, de myalgies et de fasciculations dans les muscles atteints. L'atteinte, en règle unilatérale, au début, peut se bilatéraliser. L'existence, parfois d'un signe de Babinski associé suggère une atteinte médullaire. Mais l'impossibilité de mettre en évidence des lésions anatomiques a rendu cette éventualité peu probable.

Le traitement entraîne une régression rapide des troubles.

A. DRAPKIN et Coll. (1965) ont décrit une forme particulière d'amyotrophie, siègeant de façon symétrique sur les muscles des éminences thénar et hypothénar. Cette forme entre, en fait, dans le cadre de la forme frappant les membres supérieurs décrite la même année par ELLENBERG et touchant outre les éminences thénar et hypothénar les muscles interosseux. Cette amyotrophie, bilatérale et symétrique, est toujours associée à des troubles sensitifs siègeant aux membres supérieurs.

2°) Le mal perforant plantaire

Il siège au niveau des points d'appui du pied, c'est-à-dire :

- à la tête des premier et cinquième métatarsiens
- au talon
- sur la face de contact des orteils.

Il débute par une bulle qui s'exulcère; puis l'ulcération se creuse en profondeur, atteignant l'os, donnant un ulcère aux bords taillés à l'emporte-pièce, à fond sanieux.

Fait à noter, il est parfaitement indolent et indolore. Il n'a aucune tendance spontanée à la guérison et si l'on obtient parfois sa cicatrisation par le repos, il est très fréquent qu'il récidive dès la reprise de la marche.

3°) Les arthropathies

Les arthropathies diabétiques ont le pied pour siège de prédilection. C'est avant tout l'atteinte tarsienne, qui

représente 50 % des atteintes du pied. Puis viennent les formes tarso-métatarsiennes, et enfin les formes métatarso-phalangiennes.

L'atteinte de la cheville est beaucoup plus rare. Quant à l'atteinte du genou, elle est exceptionnelle : BLOCH-MICHEL (1959) n'en relève que cinq cas dans la littérature.

Le début de l'atteinte est en général progressif, et peut être longtemps précédé par un oedème. Au bout d'un certain temps variant de plusieurs mois à plusieurs années, on aboutit au stade des lésions constituées :

- les déformations sont très importantes, entourées d'un oedème volumineux, variable avec la marche ou le repos.

- des signes locaux y sont associés : troubles vasomoteurs quasi-constants, avec rougeur, augmentation de la chaleur locale, parfois mal perforant plantaire concomitant.

- Sur les radiographies, on voit une disparition de l'espace interosseux, des lésions osseuses destructrices très importantes, véritable fonte osseuse avec effacement des contours et parfois disparition de certains os du pied.

Ces arthropathies sont, en règle, totalement indolores et le contraste entre les signes fonctionnels minimes et l'importance des lésions est frappant. Leur évolution est indépendante de celle de la neuropathie et n'est guère influencée par le traitement du diabète.

°
° °

E - LES PERTURBATIONS DU SYSTEME NERVEUX VEGETATIF

1°) Les troubles génito-urinaires

a) l'Impuissance

Le symptôme génito-urinaire le plus anciennement connu est l'impuissance sexuelle du diabétique mâle. Les classiques en ont même fait un symptôme du diabète. Cette impuissance, notée dans 40 à 51 % des diabètes masculins selon les auteurs, semble avoir vu sa fréquence diminuer depuis l'avènement de l'insuline et d'un contrôle meilleur du diabète (SIMPSON, MENCER MARTIN). Par contre, il demeure très fréquent au cours des diabètes avec neuropathie.

b) les troubles vésicaux

Mais il existe également des troubles vésicaux, que l'on a décrit sous le terme de "vessie neurogène diabétique". Les premiers, en 1928, Mc. KITTRICK et ROOT publient les observations de trois malades diabétiques présentant une paralysie vésicale avec distension chronique, pour laquelle aucune cause locale ou générale n'est retrouvée. Depuis, les observations se sont multipliées et ont permis de découvrir que ces troubles, sont loin d'être rares : MARTIN les retrouve chez 8 % des cent cinquante cas de neuropathie diabétique qu'il publie, et RUNDLES chez 25,6 % de ses cent vingt cinq malades.

Les troubles vésicaux débutent insidieusement, sous la forme d'une difficulté lentement croissante de la miction, avec diminution de la force du jet urinaire, difficulté à vider la vessie, et conduisent peu à peu à la rétention avec miction par regorgement. Les études cystomanométriques montrent une diminution, voire à un stade plus avancé une disparition de la

sensation de remplissage, une diminution de la force d'expulsion, une augmentation de la capacité vésicale. Cette atonie progressive entraîne la persistance d'un résidu urinaire d'abondance croissante. Dans une étude cystomanométrique chez trente et un de ses malades, RUNDLES a trouvé un résidu vésical post-mictionnel variant de zéro à trois cents centimètres cubes.

A l'opposé, il a été signalé des formes à début brutal, par une rétention aiguë d'urines. Il a été également signalé quelques rares cas d'incontinence urinaire.

Ces anomalies de la fonction génito-urinaire semblent résulter d'une atteinte des fibres post-ganglionnaires issues du plexus sacré. GARCIN et LAPRESLE, quant à eux, les attribuent à des lésions des nerfs honteux.

Notons enfin que si l'on ne retrouve des troubles évidents que chez un nombre limité de malades, A. LARCAN et Coll., en 1963 ont démontré par des études cystomanométriques que l'on retrouve des anomalies du tonus vésical dans 2/3 des cas de diabète. Pour ces auteurs, ces vessies se caractérisent par un accroissement important de la capacité vésicale, un tonus très faible avec distension passive, une diminution de la sensibilité vésicale avec disparition du besoin d'uriner, et enfin une absence ou une inefficacité des contractions du détrusor.

CROIZAT et Coll. (1962) reprenant l'étude de ces troubles de l'évacuation vésicale, ont évoqué le rôle du résidu dans l'apparition d'une infection urinaire.

c) l'éjaculation rétrograde

Nous avons convenu de ne placer qu'en dernier lieu ce très curieux trouble, car il est de découverte très récente.

RUNDLES avait déjà remarqué en 1945 que certains diabétiques mâles, non impuissants, avaient une érection normale mais aucune éjaculation. C'est ELLENBERG et WEBER en 1965 qui ont montré que si certains diabétiques de sexe masculin, en dépit d'une libido, d'une érection et d'un orgasme normaux, n'avaient pas d'éjaculation, il suffisait après le coït de recueillir les urines pour trouver un sperme de bonne qualité.

Il est donc permis de penser que l'éjaculation ne se fait pas vers l'urèthre mais vers la vessie du fait du relâchement du sphincter vésical dû à la neuropathie diabétique. Le sphincter est en effet normalement fermé lors de l'éjaculation normale. D'ailleurs les auteurs ont pu montrer que cette éjaculation rétrograde s'accompagnait constamment d'une "vessie neurogène diabétique".

Ce trouble évolue bien entendu progressivement, et l'absence d'éjaculation est précédée d'un stade où existe une diminution progressive du volume du sperme éjaculé.

2°) Les troubles cardio-vasculaires

L'atteinte du système nerveux végétatif se traduit, au niveau de l'appareil vasculaire, par une hypotension orthostatique.

Décrite pour la première fois par BRADBURY et EGGLESTON en 1925, cette hypotension orthostatique revêt dans le diabète une importance variable et si l'absence de réflexes circulatoires est retrouvée dans 10 % des neuropathies diabétiques par SHARPEY-SCHAFER et TAYLOR (1960), si M. M. MARTIN signale une paralysie de la vaso-motricité périphérique dans la moitié des cas de la maladie,

l'hypotension orthostatique sévère génératrice de troubles désagréables et/ou invalidants, n'est pas très fréquente : c'est ainsi que RUNDLES sur cent vingt cinq neuropathies ne retrouve que cinq malades présentant une hypotension orthostatique franche avec chute d'au moins 50 mm de mercure de la maxima, et trois autres malades ayant une hypotension orthostatique modérée avec chute de 10 à 20 mm de mercure de la maxima, n'entraînant aucun symptôme.

Dans les cas où l'hypotension orthostatique revêt un caractère sévère, la tension artérielle, normale en position couchée, s'effondre en position orthostatique, entraînant des lipothymies, voire des syncopes, pouvant confiner le malade au lit.

L'hypotension orthostatique secondaire du diabétique s'associe à une tachycardie orthostatique à l'inverse de la maladie orthostatique idiopathique (PONT).

Ces troubles sont analogues à ceux observés après sympathectomie lombaire. Ils peuvent cependant régresser remarquablement avec l'équilibration du diabète.

3°) <u>Les perturbations vaso-motrices et sudorales</u>

Nous avons déjà parlé de la manifestation majeure des troubles vaso-moteurs, c'est-à-dire l'hypotension orthostatique.

La perturbation de la vaso-motricité entraîne en outre souvent une érythrose faciale par vasodilatation périphérique.

Souvent, ces troubles vaso-moteurs restent modérés, et il faut, pour les mettre en évidence, recourir à des tests qui montrent l'absence de vasodilatation à la chaleur, de vasoconstriction au froid.

Les troubles sudoraux consistent en l'association de zones cutanées sans aucune sudation et de surfaces où existe, au contraire, une hyperhydrose. Ces manifestations ne semblent pas très rares au cours de la neuropathie diabétique : RUNDLES les retrouve chez treize de ses cent vingt cinq malades, soit un peu plus de 10 %, et chez six d'entre eux ils étaient très marqués.

M. M. MARTIN (1953) analyse l'ensemble de ces troubles et oppose deux tableaux cliniques :

- le premier semblable à celui que détermine la sympathectomie lombaire, avec élévation de la température cutanée, sudation nulle, érythème dans la même zône.

- le deuxième, réalisant, au contraire, un hyperfonctionnement sympathique, avec, dans une région variable du corps, pâleur, refroidissement et hypersudation.

Ces troubles ont été plus particulièrement étudiés, très récemment (1966) par GOODMANN qui, à propos de cinq observations, a eu le grand mérite de montrer que l'anomalie siègeait dans les zones privées de sudation. L'anhydrose s'y associe à une élévation de la température cutanée. Pour cet auteur, certaines régions cutanées ne remplissant plus leur rôle physiologique, les zones non perturbées répondent par un hyperfonctionnement.

L'hypersudation de certaines parties du corps apparait donc comme un moyen de défense, dans le cadre de la thermorégulation.

Enfin, il existerait fréquemment, dans les zones atteintes, une paralysie de la pilomotricité.

4°) Les troubles digestifs

Nous les décrirons en détail plus tard, après avoir relaté nos observations.

Ils se retrouvent, à des degrés d'intensité et de fréquence variables à tous les niveaux du tube digestif. Ainsi, à la diarrhée, manifestation la plus spectaculaire et d'ailleurs la plus anciennement connue, sont venus peu à peu s'ajouter :

- les troubles de la cinétique gastrique
- ceux de la dynamique vésiculaire
- une atteinte colique.

-:-:-:-:-

III - OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I

Monsieur LER... Yves, 45 ans, présente un diabète découvert en 1950 (le malade était alors âgé de 28 ans). Hospitalisé à cette date à la Pitié il est équilibré grâce à un régime à 120 g. d'hydrates de carbone associé à une insulinothérapie modérée : 20 unités d'insuline I P Z quotidiennes.

En 1952, puis en 1955, il est réhospitalisé pour un déséquilibre dû à l'inobservation du régime. Il ressort chaque fois avec le même traitement.

En novembre 1963, il reçoit 30 unités d'insuline I P Z et à partir de cette date son diabète semble avoir été très difficile à équilibrer. En mars 1967, il reçoit 40 unités, puis 45 unités en juillet de la même année.

En 1961, une artérite des membres inférieurs apparait. Monsieur L... est pris à la marche d'une crampe du mollet droit, l'obligeant à l'arrêt. La douleur réapparait à la reprise de la marche. Cette claudication est alors assez bien supportée, le périmètre de marche est large : 3 kilomètres. Mais les troubles s'accentuent : en 1963 le périmètre de marche n'est plus que de 300 mètres, début 1967 il tombe à 100 mètres, en juillet à 50 mètres. Monsieur L.. n'a pas de crampes nocturnes. Mais dès cette date les troubles artéritiques ont entraîné de graves lésions : en juillet 1965, en une journée, le petit orteil droit devient noir et se sphacèle. Il tombe en quelques jours. Le chirurgien intervient pour régulariser la plaie, mais la gangrène s'étend au

bord externe du pied. Cette même année surviennent des phlyctènes sur la jambe droite, qui crèvent et cicatrisent en 4 à 5 mois. Ces lésions laissent des cicatrices qui siègent sur les faces interne et externe du mollet droit.

Le 15 novembre 1965 une sympathectomie lombaire est pratiquée en même temps qu'une greffe de peau sur la plaie laissée par la chute de la partie gangrenée. Les résultats sont pratiquement nuls, et la greffe se nécrose en grande partie laissant une plaie qui va mettre onze mois à cicatriser. En octobre 1966 le troisième orteil droit se gangrène en quelques jours (8 environ). Un chirurgien effectue l'amputation dont la cicatrisation ne se terminera qu'en mars 1967, date à laquelle il faut amputer le deuxième orteil droit.

En juillet 1967, apparait une plaie de la plante du pied droit, à la jonction métatarsophalangienne du gros orteil, ayant deux centimètres de diamètre, à bords à pic, à fond sanieux, suppurant, jaunâtre. Trois semaines plus tard environ apparait une seconde plaie à la face externe de la même articulation. Elle a le même aspect. Le traitement local n'y apporte aucune amélioration.

Une nouvelle hospitalisation, dans le service du Professeur OLIVIER de CAEN est motivée par la nécessité d'un bilan artériel, le 10 août 1967.

a) <u>L'état cardio-vasculaire</u>

Les bruits du coeur sont réguliers, à 70 par minute, sans souffle ni frottement, ni galop. La tension artérielle, prise sur le malade couché est à 15/8.

Les pulsations artérielles sont parfaitement perçues aux carotides aux deux membres supérieurs et au membre inférieur gauche. Au niveau du membre inférieur droit, le pouls fémoral est faible mais perçu; mais ni le poplité ni, a fortiori, les pouls tibial postérieur et pédieux ne sont perceptibles, et l'extrémité du membre présente les lésions déjà décrites. Le mal perforant s'accompagne d'adénopathies inguinales droites, de la taille d'une grosse amande, douloureuses.

L'examen oscillométrique objective l'atteinte artérielle à droite : les oscillations sont nulles de ce côté, pratiquement normales à gauche.

Electrocardiogramme : rythme sinusal à 70/minute, PR = 0"12, axe de QRS vers 30°. Tracé normal.

Fond d'oeil, les papilles sont normales, les artères aussi. Il existe une dilatation des capillaires veineux du pôle inférieur, quelques micro-anévrysmes et quelques petites hémorragies. On note l'existence de petits exsudats, surtout à droite, interpapillomaculaires.
Conclusion : rétinopathie diabétique.

L'étude des fonctions rénales montre :
- une protéinurie vers 1 g. par 24 heures.
- l'urée sanguine est à 0,75 par litre.
- Compte d'Addis : hématies-minute : 490
  leucocytes-minute : 50.000
- clearance de l'urée : 41,56 %
- examen cyto-bactériologique des urines, très nombreux leucocytes polynucléaires altérés. Innombrables bacilles gram négatif : colibacilles.

b) L'état du diabète

A son entrée, Monsieur L... reçoit quotidiennement 45 unités d'insuline I P Z et un régime contenant 120 g. d'hydrates de carbone. Le cycle glycémique est alors le suivant :

- 7 heures	.....	3 g,52
-11 "	.....	3 g,80
-17 "	.....	3 g,90

Il existe à chaque examen d'urines dans le service une glycosurie à trois croix. Il n'y a pas de cétonurie.

Des tentatives d'augmentation de la dose d'insuline retard entraînent des accidents hypoglycémiques d'horaire variable. Les cycles glycémiques suivants, effectués alors que le malade reçoit toujours 45 unités d'insuline I P Z, montrent bien l'instabilité de son diabète :

le 9/9/1967 :	7 h	.....	2,40 g.
	11 h	.....	1,22 g.
	17 h	.....	1,23 g.
le 11/9/1967 :	7 h	.....	3,50 g.
	11 h	.....	3,96 g.
	17 h	.....	5,34 g.

Le malade reçoit alors en supplément des injections sous-cutanées d'insuline ordinaire à la demande suivant les résultats de la glycosurie recherchée trois fois par jour. Malgré cela, le 25 septembre, le cycle glycémique est le suivant :

7 h	.....	5,56 g.
11 h	.....	4,84 g.
17 h	.....	5,40 g.

On décide alors de changer d'insuline, et le malade reçoit trente cinq unités d'insuline mixte novo, ce qui ne donne pas un meilleur contrôle. Cycles glycémiques :

le 14/10	7 h	0,60 g.
	11 h	0,62 g.
	17 h	1,54 g.
le 18/10	7 h	2,82 g.
	11 h	3,92 g.
	17 h	4,83 g.

Il s'agit donc d'un diabète très instable, impossible à équilibrer de façon satisfaisante. Toutes les tentatives faites pour obtenir un meilleur contrôle par l'augmentation des doses d'insuline se heurtent à la survenue d'accidents hypoglycémiques.

c) Mais c'est au cours de ce séjour que l'attention est attirée, chez ce malade pâle et amaigri, par des troubles digestifs et surtout par des vomissements. Les repas sont suivis d'une sensation de pesanteur, de digestion pénible, et 2 à 3 heures plus tard surviennent les vomissements ramenant des aliments. Il n'y a pas de douleur épigastrique ni de syndrome ulcéreux. Ces vomissements font pratiquer une radio d'estomac, qui met en évidence :

- une atonie gastrique (cliché N° 1) : l'estomac est dilaté, contenant du liquide de stase à jeun. Les différents clichés ne montrent pratiquement aucune onde péristaltique.

- un retard considérable à l'évacuation : les passages pyloriques sont rares, et il persiste de la baryte dans l'estomac 7 h.30 après ingestion.

Ces faits, très évocateurs des troubles décrits par KASSANDER au cours de la neuropathie diabétique et nommés par lui "gastroparesis diabeticorum" vont faire rechercher les autres manifestations de la neuropathie, et trouver des signes jusque là passés inaperçus.

I. - Les signes d'atteinte périphérique

Depuis quelques mois sont apparues des sensations de fourmillement, de coups d'aiguille, au niveau des deux membres inférieurs et aussi en des points variables du corps.

L'examen neurologique relève les anomalies suivantes :

. abolition des réflexes achilléens, alors que les rotuliens existent, faibles, mais symétriques.

. défaut de la sensibilité tactile, bilatéral et pratiquement symétrique aux membres inférieurs, au dessous et au dessus des genoux qui sont épargnés, avec une nette prédominance distale de l'atteinte.

La sensibilité thermique n'est émoussée qu'à la partie distale des deux membres inférieurs.

. Il existe une anesthésie au diapason au dessous d'une ligne passant par l'ombilic, et une hypoesthésie entre cette ligne et la région cervicale, celle-ci et la tête paraissant indemnes.

Une ponction lombaire est pratiquée. Elle ramène un liquide clair, eau de roche, normotendu, contenant un élément lymphocytaire par millimètre cube, 7,65 g. de chlorures; il existe une hyperalbuminorrachie à 0,64 g.

2. - Les signes d'atteinte du système nerveux végétatif

- l'hypotension orthostatique

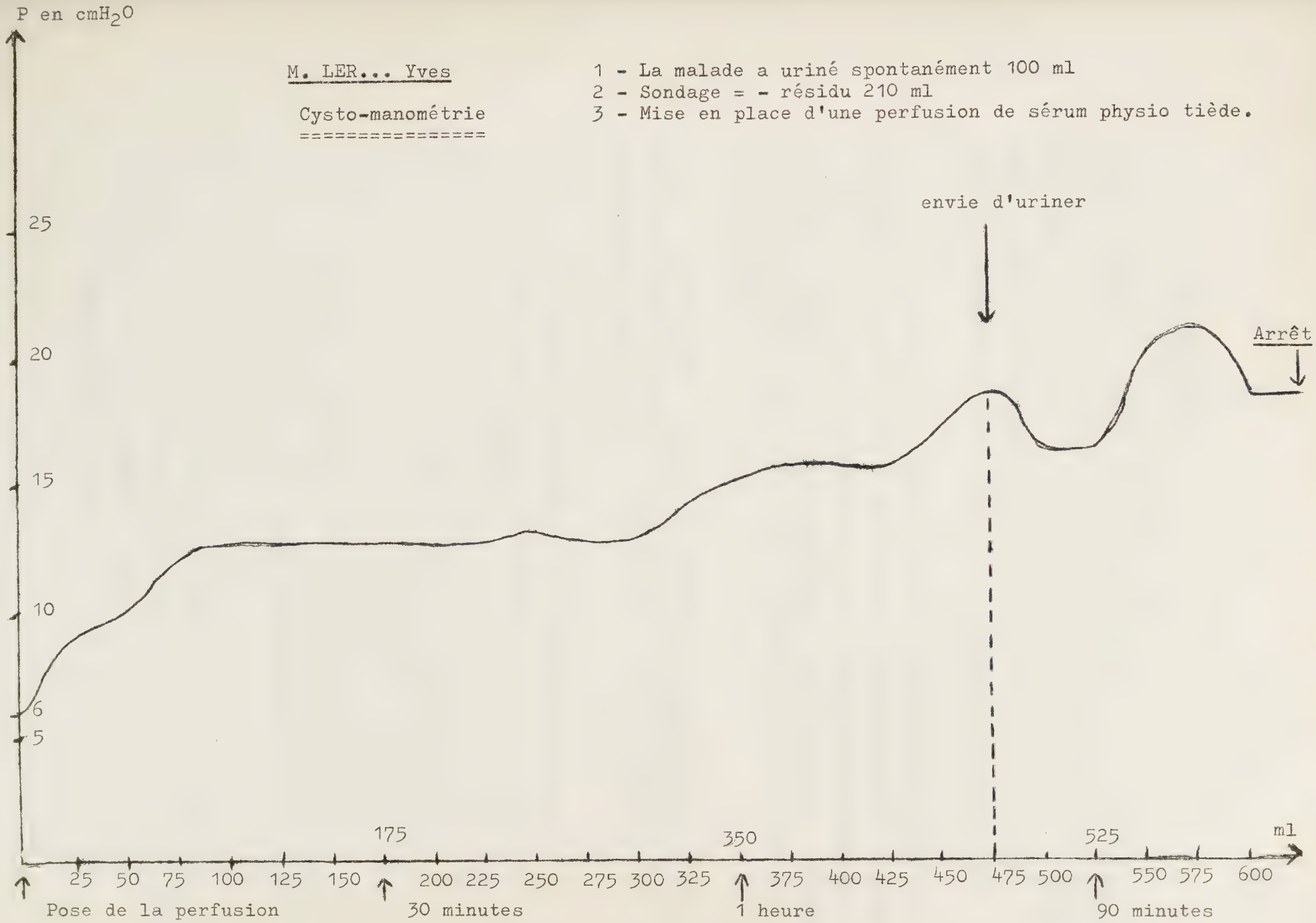
Monsieur L.. présente depuis environ dix mois des petits malaises au lever. Le passage de la postion couchée à la position debout entraîne une sensation vertigineuse et lipothymique qui l'oblige à se lever doucement pour éviter ces manifestations désagréables. Il s'asseoit au bord du lit, reste dans cette position quelques instants, puis se lève lentement.

La prise de la tension artérielle en position couchée puis debout objective ces troubles. Le tableau ci-dessous représente les chiffres tensionnels dans ces différentes positions successives :

	Decubitus	Orthostatisme	Decubitus
Le 14/9	15/8 - pouls : 64	10,5/8 - pouls : 68	14,5/7-pouls : 64
Le 15/9	13/7,5- pouls : 64	7,5/5 - pouls : 68	12,5/6-pouls : 64
Le 19/9	15/8,5- pouls : 68	9/6 - pouls : 72	12,5/7,5 pouls : 64

Fait paradoxal, la fréquence du pouls n'est pas influencée par les variations de la tension artérielle.

Cette hypotension orthostatique n'était pas au premier plan du tableau clinique. Le malade souffre de tant de troubles qu'il n'a pas mis de lui-même l'accent sur les manifestations entraînées par les changements de position,


P en cmH2O
M. LER... Yves
Cysto-manométrie
1 - La malade a uriné spontanément 100 ml
2 - Sondage = - résidu 210 ml
3 - Mise en place d'une perfusion de sérum physio tiède.
envie d'uriner
Arrêt
25
20
15
10
6
5
175
350
525
ml
25 50 75 100 125 150 200 225 250 275 300 325 375 400 425 450 475 500 550 575 600
Pose de la perfusion
30 minutes
1 heure
90 minutes

- La diarrhée

Elle est ancienne dans l'histoire de la maladie puisqu'apparue en 1960. Evoluant au début par accès alternant avec des selles normales, elle devient continue vers la fin de l'année 1963. Elle survient tous les soirs, après le repas. Très liquide, nauséabonde, elle est faite de 5 à 8 selles dont l'émission est impérieuse, avec incontinence rectale.

A chacune des hospitalisations itératives pour les troubles artériels et leur traitement chirurgical, le malade a reçu un traitement antibiotique oral (le plus souvent des cyclines, quelquefois des pénicillines synthétiques). Chaque fois, la diarrhée régresse, pour réapparaître à l'arrêt des antibiotiques.

Cette fois encore, la diarrhée régresse sous l'effet d'un traitement associant Ampicilline et Oxacilline aa 2 grammes par jour per os.

Des examens complémentaires sont pratiqués :

Numération formule sanguine :

- G.R. : 4.500.000
- Hémoglobine : 13,7 g.
- G.B. : 8.400 : polynucléaires : 80 %
  lymphocytes : 17 %
  monocytes : 3 %

Protides sanguins : 66,5 g. par litre.

Electrophorèse des protides sanguins :

- Albumine : 42 %
- Globulines alpha 1 : 6 %
  alpha 2 : 15 %
  béta : 7 %
  gamma : 30 %

Rapport A/G : 0,72.

La calcémie est à 90 mg. par litre.
La calciurie à 154 mg par 24 h.

Dosage des graisses dans les selles :
Poids des selles de 24 h : 430 g.
Graisses : 1g,30.

Examen des selles : graisses neutres : recherche négative
amidon : recherche négative
présence de quelques fibres musculaires.

Coproculture : Flore gram négatif plus importante que la flore gram positif.
Cultures aéro-anaérobies : Proteus
Colibacille
Aérobacter

Epreuve à l'albumine marquée au chrome 51 : élimination fécale en trois jours : 0,31 %. Epreuve normale.

Test de Schilling à la vitamine B 12 marquée : élimination de 21 % en 48 h.

L'examen radiologique de l'intestin grêle montre une image de grêle fonctionnel : accélération du transit, avec dilution et dispersion de la baryte. L'association avec la gastroparésie donne une image très caractéristique : 7h,30 après l'ingestion de la baryte, l'estomac en est encore rempli, dilaté, atone, et le liquide opaque qui a passé le pylore a déjà atteint le colon, qui est opacifié dans sa portion ascendante et transverse (cf. cliché). Entre les deux organes, le grêle est pratiquement vide.

Une biopsie du grêle a été tentée à deux reprises, mais les troubles de la cinétique gastrique n'ont pas permis à la sonde le passage du pylore.

Ainsi, cette diarrhée chronique qui existe depuis 7 ans ne s'accompagne d'aucun signe de malabsorption. Seule existe une hypo-albuminémie, mais n'oublions pas l'atteinte rénale avec albuminurie. En raison de cette atteinte, le test au D-xylose n'a pas été pratiqué.

- Les troubles sudoraux

Ils sont peu nets. Certes, la peau de la jambe droite est sèche, squameuse, et parait anhydrotique. Mais s'agit-il là de troubles sudoraux ou de troubles trophiques et vasculaires ?

Nous avons revu le malade à l'occasion d'une nouvelle hospitalisation en janvier 1969. Il a subi, entre temps, une amputation du membre inférieur droit à mi-cuisse.

Le nouvel examen permet de constater sensiblement les mêmes troubles :

La tension artérielle qui est de 16/8 en décubitus tombe à 10,5/7 en orthostatisme.

L'impuissance persiste.

L'hypotonie vésicale est toujours présente. Le résidu post-mictionnel est de 200 ml.

On retrouve la diarrhée, qui régresse de nouveau sous anti-biothérapie (Humatin).

Les troubles neurologiques périphériques sont identiques à ceux trouvés lors de l'hospitalisation précédente.

Monsieur L... reçoit maintenant 70 unités d'insuline I P Z par jour et la glycémie varie entre 0,65 g et 2,55 g.

En conclusion : malade de la quarantaine, présentant un diabète instable avec troubles artériopathiques prédominant au membre inférieur droit où ils ont entraîné des nécroses distales.

L'existence de vomissements amène un examen radiologique gastrique qui découvre une gastroparésie. Cette découverte entraîne la recherche des autres signes de la neuropathie diabétique, et l'on retrouve une symptomatologie très riche associant une atteinte périphérique et une atteinte prédominante du système nerveux végétatif avec hypotension orthostatique, troubles vésicaux et génitaux et diarrhée.

o

o o

OBSERVATION N° 2

Madame AU... Simone, 55 ans, est hospitalisée le 12 avril 1968 pour des pertes de connaissance et des douleurs abdominales.

Ses antécédents sont très chargés : lors d'une première grossesse en 1933, apparition d'oedèmes, d'albuminurie, puis crises d'éclampsie au 8ème mois. Accouchement d'un enfant vivant. Quinze jours après l'accouchement, la malade fait une première crise d'épilepsie généralisée et les crises, depuis lors, surviennent au nombre d'une dizaine par an, et ont entraîné l'obligation d'un traitement continu par les barbituriques.

Quatre grossesses surviennent ensuite dans les douze années suivantes,toutes normales.

En 1952, nouvelle grossesse. Accouchement au 8ème mois d'un enfant mort-né. Cet accouchement a été très difficile, très long. Le retour de couches n'a pas eu lieu, et un traitement hormonal a permis la reprise d'une menstruation minime pendant deux à trois cycles, puis, de nouveau, l'arrêt des règles a été total et cette fois définitif. Madame AU... avait alors quarante ans.

En 1955, accident de la voie publique qui aurait entraîné une perte de connaissance. Nous n'avons aucun autre renseignement sur cet épisode.

En 1960, anorexie, nausées, douleurs de l'hypocondre droit font pratiquer des investigations radiologiques qui découvrent une lithiase vésiculaire.

En 1966, apparition de polydypsie, polyurie, polyphagie qui étonnent la malade ne l'amènent pas à consulter.

Ces troubles s'accompagnent de petits malaises vers 14 h. et 17 h.

En 1967, une baisse de l'acuité visuelle entraîne une visite chez un Ophtalmologue qui découvre une rétinite diabétique. Malgré les conseils de ce spécialiste la malade ne consulte pas son Médecin et les choses en restent là.

En janvier 1968, une aggravation de l'état général, comportant un amaigrissement, une augmentation de fréquence des petits malaises, une asthénie intense, amène enfin la malade à voir son Médecin. Celui-ci fait pratiquer une glycémie et un dosage du glucose dans l'urine, dont les chiffres sont respectivement de 3,88 g et 35,60 g. par litre, et fait hospitaliser Madame AU... Lors de cette première hospitalisation, la malade apparait pâle, avec une peau très sèche, écailleuse, particulièrement au niveau du visage et de l'abdomen. Hormis une tension artérielle à 18/10, l'examen montre peu de choses; pas de signe d'artérite : tous les pouls sont bien perçus. Au point de vue digestif, l'appétit est normal, il n'existe aucun trouble fonctionnel, simplement la malade est très fréquemment constipée. L'examen neurologique, mis à part une aréflexie achilléenne bilatérale et une hyporéflexie rotulienne symétrique, est normal. On note cependant que la malade se plaint de paresthésies à type de picotements sous les pieds. Il n'existe aucun signe urinaire. Enfin, le fond d'oeil montre une rétinopathie diabétique.

Les examens complémentaires :

- le cycle glycémique : 7 h..... 3,78 g.
  11 h..... 4,05 g.
  17 h..... 4,65 g.
- Réserve alcaline : 70,5 volumes.
- Protides totaux : 62,5 g.
- L'ionogramme est normal.

Les examens rénaux sont satisfaisants (urée à 0,33 g, test d'Addis normal, Van Slyke normal) hormis une albuminurie modérée à 1,34 g. par 24 h.

Il n'y a pas de cétonurie.

La malade demande instamment à sortir, et le médecin se résoud à la laisser partir avec un traitement comportant une association de sulfamides hypoglycémiants et de biguanides. L'équilibre du diabète ainsi obtenu n'est pas satisfaisant, puisque le cycle glycémique effectué la veille de la sortie montre les chiffres suivants :

7 h..... 2,34 g.
11 h..... 2,90 g.
17 h..... 3,10 g.

L'insulinothérapie n'a pas été instaurée pour plusieurs raisons pratiques : la malade vit seule, ne peut se faire faire ses injections et elle est bien incapable de les faire elle-même, du fait de son psychisme déficient d'une part, de sa très mauvaise vue, d'autre part.

Une nouvelle hospitalisation est motivée en pleine nuit le 10 mars 1968 par un oedème aigu pulmonaire de survenue brutale. Cet épisode est rapidement maitrisé et la malade repart chez elle.

Elle est donc de nouveau hospitalisée le 12 avril 1968 parce qu'elle présente :

- des malaises syncopaux
- des douleurs abdominales très violentes, à prédominance nocturne.

L'aspect particulier de cette femme de 55 ans qui en paraît 20 de plus, bradypsychique, à la pilosité pratiquement nulle, et qui n'a pas revu ses règles après un accouchement difficile amène à suspecter un panhypopituitarisme. Mais les dosages hormonaux reviennent : ils sont normaux.

C'est alors que l'on est frappé par un fait : la malade présente une diarrhée qui est apparue progressivement depuis environ deux mois. C'est une diarrhée liquide, importante, faite de six à dix selles par jour, avec incontinence rectale, incontrôlable. Elle survient 8 à 9 heures après les repas, c'est-à-dire essentiellement en fin d'après-midi et la nuit. Les selles sont abondantes, pâteuses. Il existe des douleurs abdominales violentes, à type de coliques, calmées par l'émission d'une selle. L'incontinence rectale est telle que Madame AU...se souille continuellement et doit être changée huit à dix fois par jour.

Un tel trouble chez une diabétique fait évoquer le diagnostic de diarrhée nocturne de la neuropathie diabétique et fait alors rechercher systématiquement les autres signes de la neuropathie :

I. - Les signes d'atteinte périphérique

Madame AU... souffre en permanence, surtout au niveau des pieds mais aussi à un moindre degré au niveau des mains, de paresthésies à type de fourmillements. Elle insiste aussi sur le fait qu'elle a l'impression de marcher sur du coton, et de toucher les objets à travers des gants. L'étude de la sensibilité objective montre en effet une hypoesthésie tactile marquée des deux membres inférieurs jusqu'aux genoux, plus discrète au niveau des deux mains. La sensibilité thermique semble émoussée sur toute la surface corporelle. La sensibilité profonde est abolie aux deux membres inférieurs.

Il existe une aréflexie tendineuse achilléenne et rotulienne bilatérale. Aux membres supérieurs les réflexes tendineux sont faibles mais présents. Les cutanés plantaires sont en flexion. Les cutanés abdominaux sont abolis.

La coordination est normale. Il n'y a aucun trouble de la force musculaire et du tonus.

L'exploration des nerfs crâniens ne montre rien de pathologique, hormis un réflexe pupillaire qui parait labile.

Une ponction lombaire est pratiquée : elle ramène un liquide clair, eau de roche, normotendu, contenant un élément lymphocytaire par millimètre cube, 7,30 g. de chlorures, mais surtout 0,82 g d'albumine.

2. - Les signes d'atteinte neurovégétative

a) L'hypotension orthostatique

Madame AU... présente en effet une hypotension orthostatique majeure qui explique les malaises dont elle se plaint et les "troubles de la marche" signalés par la famille et pour lesquels, chez cette malade très fatiguée, l'examen neurologique au lit ne trouvait aucune explication satisfaisante.

Le tableau ci-dessous donne les chiffres tensionnels en position couchée puis debout. Il montre qu'il existe de façon permanente une chute tensionnelle d'au moins 4 centimètres de mercure, souvent même plus importante, au passage en orthostatisme. On n'a pas donné les chiffres du pouls, car celui-ci, paradoxalement, restait pratiquement inchangé quant à sa fréquence pendant ces variations tensionnelles.

	Decubitus	Orthostatisme	Decubitus
le 20/4	19/10	15/8	24/10
le 22/4	21/10	16/8	20/10
le 24/4	19/11	9/4	18/10
le 24/5	18/9	12,5/7	18/10
le 25/5	19/11	12/7	19/10
le 29/6	17/9	11,5/6	16/10

E.C.G. : Rythme sinusal. Axe de QRS à 80°. Position électrique semi-verticale. PR = 0"16. Hypertrophie ventriculaire gauche modérée.

Urée sanguine : 0,39 g.

Fond d'oeil : A droite le fond d'oeil est bien visible : papilles normales. Grands exsudats hyalins dans la région maculaire. Micro-hémorragies nombreuses. Flaques hémorragiques allongées le long des vaisseaux. Artères brillantes et grêles, croisements assez nombreux. A gauche, il est mal visible, sans doute par hémorragie du vitré non encore complètement résorbée. On voit quelques exsudats et quelques hémorragies dans les zones nettoyées. Tension oculaire normale. Conclusion : Rétinopathie diabétique.

b) Les troubles urinaires

Sur le plan urinaire, il n'existe aucun signe fonctionnel, mais le sondage après miction ramène un résidu de 120 centimètres cubes, et la cystomanométrie montre une atonie vésicale : l'envie d'uriner, d'ailleurs très discrète et sans caractère impérieux, n'est obtenue que sous un volume vésical

très important, et la vessie se laisse distendre considérablement (cf. tableau).

c) Les troubles sudoraux

Ils sont très importants chez Madame AU... Elle se plaint d'avoir en plusieurs régions du corps (face interne des cuisses d'une part, nuque et partie haute du dos d'autre part), des accès de sueurs extrêmement abondantes. Ces accès surviennent surtout la nuit, ou quand il fait chaud. Les régions du corps citées plus haut sont alors dans un véritable bain de sueur. L'hypersudation de ces zones contraste avec une grande sécheresse de la peau dans toutes les autres parties du corps.

d) Les troubles digestifs

Ils se limitent à la diarrhée révélatrice de la neuropathie, comme le montrent les différentes explorations pratiquées dont voici les résultats :

Numération formule sanguine : GR : 4.800.000
hémoglobine : 14 g.
hématocrite : 44
GB : 6.300
polynucléaires : 76 %
lymphocytes : 21 %
monocytes : 3 %

Protides sanguins : 66 g. par litre.

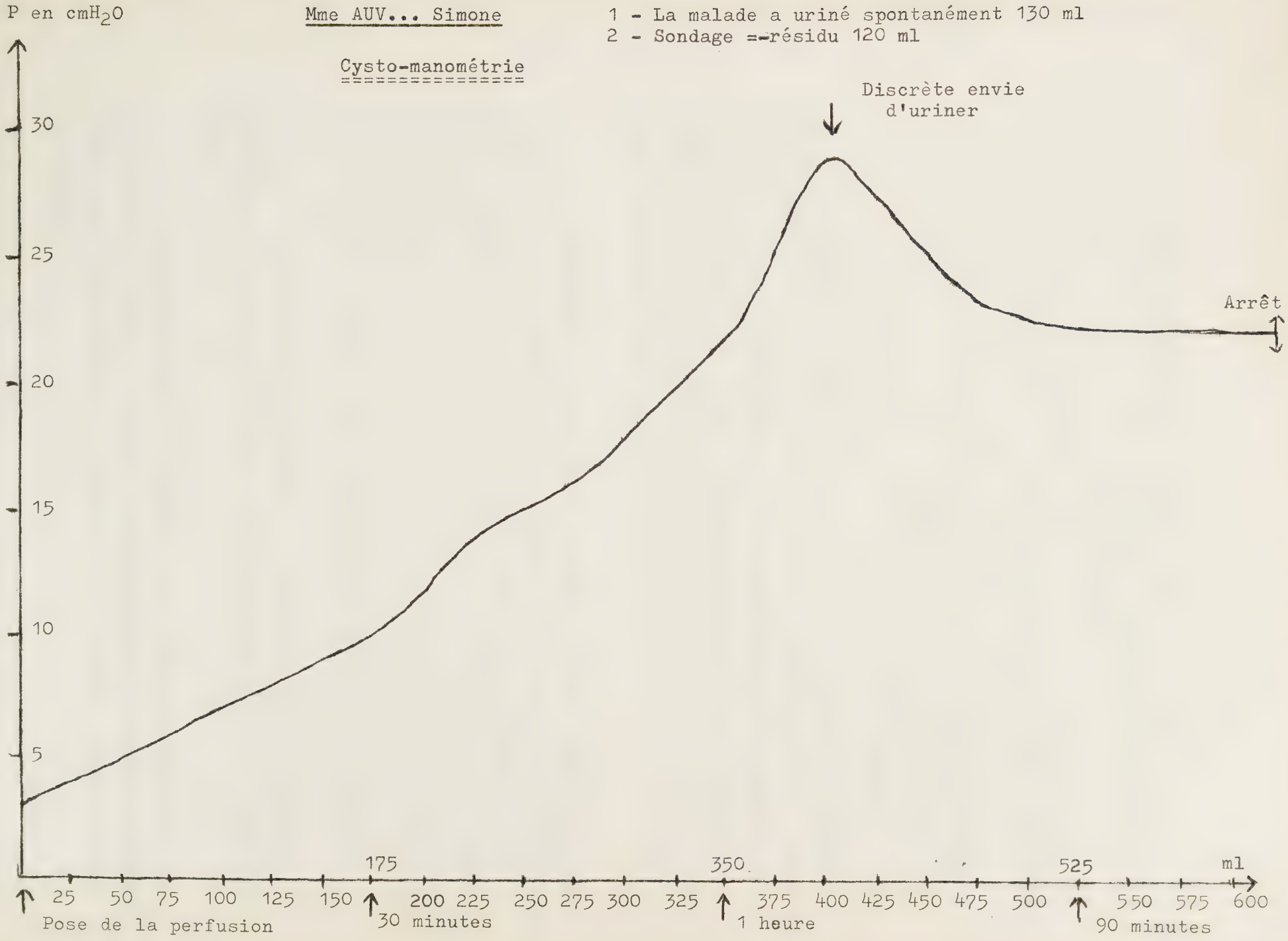
Electrophorèse des protides sanguins :

- albumine ..... 56 %
- globulines alpha 1 ..... 4 %
- " " 2 ..... 14 %
- " beta ..... 10 %
- " gamma ..... 16 %

Rapport A/G : 1,25

Calcémie : 95 mg. par litre.

Calciurie : 200 mg. par 24 heures.


P en cmH2O
Mme AUV... Simone
Cysto-manométrie
1 - La malade a uriné spontanément 130 ml
2 - Sondage =-résidu 120 ml
Discrète envie d'uriner
Arrêt
30
25
20
15
10
5
175
350
525
ml
25 50 75 100 125 150 200 225 250 275 300 325 375 400 425 450 475 500 550 575 600
Pose de la perfusion
30 minutes
1 heure
90 minutes

Test au D-xylose : volume urinaire émis : 750 ml. Quantité de D-xylose éliminée : 6,15 g. soit environ 25 % de la dose ingérée.

Dosage des graisses dans les selles : Poids total des selles : 472 g. Graisses dans les selles : 3,09 g.

Coproculture : Flore gram négatif aussi importante que la flore gram positif. Très rares levures. Cultures aéro-anaérobies : Proteus.
Colibacille.

Biopsie perorale de la muqueuse du grêle : Passage pylorique facile de la sonde de Charles DEBRAY grâce à une injection de métoclopramide. Deux prélèvements au niveau du troisième duodénum, deux prélèvements au niveau d'une anse jéjunale proximale; examen à la loupe binoculaire : aspect en feuilles des villosités duodénales, en doigts de gant déliés des villosités jéjunales.

Histologie : sur les fragments coupés selon une bonne orientation, la muqueuse a une épaisseur normale. Les villosités ont une hauteur comprise entre la moitié et les deux tiers de la hauteur totale de la muqueuse. L'épithélium est normal, la bordure en brosse est conservée et les cellules caliciformes sont en nombre habituel. La cellularité du chorion est normale. Il n'est noté aucune anomalie au niveau des cryptes et des glandes. Il n'existe pas de dilatation lymphatique anormale.

Radiographie d'estomac : il n'y a pas de rétention gastrique. Le bulbe duodénal est légèrement dilaté. Radio normale.

Transit baryté du grêle : pas d'accélération du transit, mais on note des images indiscutables de duodéno-jéjunite haute avec dispersion et dilution de la baryte, irrégularité des anses.

Lavement baryté : Développement important de l'anse sigmoïde, mais pas d'image de lésion pariétale colique.

Evolution : La malade reçoit des doses d'insuline croissantes jusqu'à équilibration de son diabète. Le contrôle parait obtenu de façon satisfaisante avec une dose quotidienne de 40 unités d'insuline I P Z. La glycosurie des 24 heures est de 9,80 g.

Le port de bandes élastiques aux membres inférieurs permet, dans une certaine mesure, d'atténuer l'hypotension orthostatique et ses manifestations, et la malade peut de nouveau se lever et marcher.

Une sulfamidothérapie améliore grandement la diarrhée, qui ne disparait pas mais se réduit à 2 à 3 selles liquides par jour, sans incontinence rectale.

Madame A... sort du service.

Elle est revue sept mois plus tard, à l'occasion d'une nouvelle poussée d'insuffisance ventriculaire gauche ayant entraîné un nouvel accident oedémateux pulmonaire. Après avoir passé le cap difficile de cet épisode, la malade a un nouveau bilan : le diabète est toujours équilibré de façon satisfaisante et presque tous les troubles de la neuropathie ont disparu : Il n'y a plus d'hypotension orthostatique, la diarrhée est devenue un phénomène rare et les paresthésies ont également régressé dans de notables proportions. Les troubles sudoraux ne sont plus assez marqués pour incommoder la malade. Quant aux troubles vésicaux, s'il existe encore un certain degré d'atonie objectivé par la cystomanométrie, il n'y a plus de résidu vésical après miction.

En conclusion : malade de la cinquantaine, présentant un diabète d'abord négligé puis insuffisamment équilibré, apparition progressive d'une neuropathie dont le signe révélateur est un trouble digestif, une diarrhée intense, profuse, nocturne, avec incontinence rectale. Cette diarrhée dont les caractères sont bien particuliers amène à rechercher systématiquement les autres manifestations de la neuropathie, qui sont retrouvées. L'équilibration satisfaisante du diabète est alors obtenue par insulinothérapie. Quelques mois plus tard, lors d'un nouvel examen complet de la malade on constate la disparition ou tout au moins la régression jusqu'à un degré minime de toutes les manifestations de cette neuropathie qui, notons-le, était d'apparition récente.

-:-:-:-:-

IV. - LES TROUBLES DIGESTIFS DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE

I. - La rétention gastrique

Nous avons eu l'occasion, dans notre observation N° 1, de montrer une image tout à fait typique de ce trouble.

En 1947, RUNDLES, HODGES et HANELIN, dans une étude de 75 malades présentant des troubles neurologiques divers, sur lesquels 35 ont une neuropathie diabétique, notent, chez cinq de ces malades, un retard à l'évacuation gastrique.

MARTIN, en 1953, sur cent cinquante cas de neuropathies trouve quatorze malades atteints de diarrhée, et parmi ceux-ci cinq ont une évacuation gastrique anormalement lente.

Mais c'est à KASSANDER que revient le mérite d'avoir décrit en détail la paralysie gastrique et de lui avoir donné la place qu'elle mérite parmi les manifestations de la maladie, sous le nom de "gastroparesis diabeticorum" (1958). Son cas initial concerne un jeune ouvrier agricole de 36 ans, atteint d'un diabète découvert à l'âge de 27 ans et équilibré par insuline et régime. En 1954 (il a alors 32 ans) son diabète est difficilement équilibré par 55 unités d'insuline NPH journalières et un régime quotidien de 2.600 calories contenant 300 gr. d'hydrates de carbone. L'apparition d'une diarrhée, faite de 8 selles liquides par jour, entraîne des investigations radiologiques de l'intestin grêle, et c'est à cette occasion que l'on découvre une énorme dilatation gastrique, avec atonie et persistance de la baryte dans l'estomac 24 heures après son ingestion. Le grand retard au passage pylorique rend impossible l'exploration radiologique de l'intestin

grêle. L'estomac dilaté est facilement palpable, et il existe un clapotage à jeun manifeste. Six études radiologiques gastriques vont être faites tout au long de l'année 1954, puis une autre deux ans plus tard. Elles montrent toutes des images identiques : estomac dilaté, atonique, sans contractions nettement visibles. Le malade n'a jamais présenté aucun symptôme fonctionnel associé, hormis une anorexie. Entreprenant une étude radiologique systématique de vingt sept neuropathies diabétiques, l'auteur découvre six cas analogues.

Ces observations ont, depuis, été confirmées par de nombreux auteurs, qui remarquent la fréquence de l'association de cette anomalie avec la diarrhée.

Survenant le plus souvent chez des malades jeunes dont le diabète remonte à plusieurs années, ce trouble de la cinétique gastrique peut aussi bien apparaître au cours d'un tableau de neuropathie sévère qu'être isolé, au cours d'un diabète mal équilibré.

L'atonie est génératrice de stase, qui favorise l'infection du contenu gastrique et peut (comme dans le "Blind loop syndrome") entraîner une diarrhée chronique d'origine infectieuse (FINLAY). Nous y reviendrons.

Ce trouble est insidieux et asymptomatique. Il est le plus souvent découvert lors d'un transit baryté entrepris pour étudier des troubles intestinaux. Il peut s'accompagner de flatulence, de vomissements, sans doute par regorgement, ayant pu dans quelques cas, comme dans un cas de TEXTER, entraîner des interventions chirurgicales nécessitées d'une part par le doute diagnostique, et par l'impossibilité d'une alimentation normale d'autre part. Dans l'observation de cet auteur, le malade subit successivement une pyloroplastie, puis deux mois plus tard, une gastroentérostomie.

L'attention est parfois attirée par des fluctuations capricieuses de la glycémie, dues à l'irrégularité du passage des aliments dans l'intestin.

A la radiographie, l'estomac, dilaté et atonique, accuse un retard de vidange qui atteint souvent 8 à 12 heures. Il n'y a aucun obstacle pylorique.

Ces troubles de la vidange gastrique sont analogues à ceux des vagotomisés, mais sont résistants aux cholinergiques comme, d'ailleurs, à toute thérapeutique (de nombreux auteurs voulant pratiquer une biopsie de muqueuse du grêle par sonde perorale se sont heurtés à l'impossibilité de passer le pylore, et l'injection de metoclopramide est restée sans effet). Ils méritent cependant d'être recherchés systématiquement chez tout diabétique, d'autant qu'ils sont, nous l'avons dit, susceptibles d'influencer de façon péjorative l'équilibration du diabète par les troubles de la nutrition qu'ils entraînent.

Outre sa motricité, l'estomac du diabétique peut-il voir sa sécrétion troublée ?

MARCKS et coll., étudiant la sécrétion gastrique de quarante et un diabétiques par le test à l'histamine, ont constaté des chiffres identiques à ceux retrouvés chez les sujets normaux. Ils ont noté, en outre, que la réponse à l'histamine des diabétiques atteints de neuropathie était la même que celle de ceux qui en étaient exempts.

Cependant, une grande majorité des auteurs (BOWEN et AARON, RABINOVITCH, ROOT et WHITE) rapportent une grande incidence de l'anachlorhydrie chez les malades atteints de diarrhée diabétique. Notre malade de l'observation N° 1 présentait une hypochlorhydrie marquée.

Il est intéressant de noter que l'achlorhydrie, comme la stase, favorise la pullulation des germes. Nous reviendrons aussi sur ce fait.

II. - Les diarrhées du diabétique

Le premier cas de diarrhée chez le diabétique fut décrit par JOSLIN, en 1912.

Vingt quatre ans plus tard, en 1936, BARGEN, BOLLMAN et KEPLER en publient deux observations, dans lesquelles ils établissent l'absence de toute lésion du pancréas exocrine dans l'étiologie de cette diarrhée.

WHITE, en 1941, observe qu'une diarrhée accompagne fréquemment la neuropathie du diabétique jeune, et RUNDLES quatre ans plus tard la retrouve, intermittente le plus souvent et alternant avec des périodes de constipation sévère, chez vingt sept de ses cent vingt cinq malades.

SHERIDAN et BAILEY publient en 1946 la plus grande série, portant sur quarante cas. Ils insistent sur le caractère neurogène de cette diarrhée, et sur l'effet nul de toutes les thérapeutiques employées pour tenter de la calmer. Ils insistent également sur le caractère nocturne du trouble et sur l'incontinence rectale qui l'accompagne.

THOMPSON, en 1951, rapporte un cas de diabète associé à un syndrome de malabsorption primaire, avec atrophie des villosités intestinales.

BERGE et Coll., en 1956, signalent l'existence d'une stéatorrhée, sans autres signes de malabsorption, dans six cas de diabète grave instable chez des sujets jeunes présentant des signes de neuropathie périphérique et surtout viscérale (hypotension orthostatique, troubles vésicaux et sudoraux,

impuissance). La radiographie montre dans tous les cas un aspect de grêle fonctionnel. Les recherches biologiques effectuées en vue de retrouver une atteinte pancréatique sont négatives : l'étude radiologique ne montre ni calcifications pancréatiques, ni déformations du cadre duodénal; les dosages d'amylasémie et d'amylasurie sont tous normaux; l'autopsie d'un des malades montre un pancréas normal; enfin une tentative de traitement par la pancréatine ne donne aucun résultat favorable. La stéatorrhée est importante (45 g./24 h. dans un des cas), mais il n'existe aucun autre trouble de malabsorption.

ELLENBERG et BOOKMAN rapportent, en 1960, deux cas d'association chez des malades âgés, d'un diabète non compliqué et d'une sprue nostras typique.

VINNIK et Coll. en 1962, au terme d'une étude de diabétiques atteints de diarrhée, concluent en opposant deux groupes de sujets : les malades du premier groupe présentent un diabète difficile à équilibrer, instable, une neuropathie périphérique et viscérale, et une diarrhée sans malabsorption. Chez deux de ces malades, on retrouve une infection du grêle par le colibacille. Les malades du second groupe ont un diabète bien équilibré, ne présentent aucun signe de neuropathie mais ont une diarrhée avec malabsorption comparable à celle de la sprue non tropicale.

Plus récemment encore, WRUBLE et KALSER, en 1964, ont conservé cette distinction entre association diabète-malabsorption d'une part, et association diabète-neuropathie-stéatorrhée d'autre part.

Au terme de ce premier survol de la littérature, nous voyons se séparer en première approximation trois sortes de diarrhées de la neuropathie :

a) La diarrhée dite neurogène, nocturne, avec incontinence rectale, réputée intraitable.

b) Une diarrhée dans la genèse de laquelle la surinfection semble avoir une grande part.

c) Un syndrome de malabsorption complexe.

a) La diarrhée dite neurogène, ou "diarrhée nocturne et intraitable du diabétique jeune"

Elle est bien particulière :

- c'est une diarrhée aqueuse, à prédominance vespérale et nocturne, la moitié ou les 3/4 des selles sont émises entre 20 h. et 8 h. du matin. Souvent intermittente au début, alternant alors (RUNDLES) avec des phases de constipation opiniâtre, elle devient peu à peu continue.

- Elle est bientôt rendue invalidante et psychologiquement intolérable par son rythme nocturne et par son association habituelle à une incontinence rectale obligeant le malade à se garnir.

- Elle est profuse, abondante, pouvant atteindre 20 à 50 selles par 24 heures au cours des périodes d'exacerbation (PIRART). Elle s'accompagne parfois de crampes abdominales, d'anorexie.

- Elle est toujours associée, fait essentiel qui achève de la caractériser sur le plan clinique, aux autres signes de la neuropathie viscérale : hypotension orthostatique surtout, mais aussi troubles de la cinétique vésicale, troubles sudoraux, impuissance.

- Elle toucherait beaucoup plus souvent l'homme que la femme : treize hommes pour une femme dans l'étude de WRUBBLE et KAISER. L'âge moyen d'apparition du diabète est

de 28 ans, celui de la diarrhée de 36 ans dans cette même étude.

- Elle ne relève d'aucune des étiologies habituelles des diarrhées chroniques de l'adulte : c'est une diarrhée motrice pure. En particulier les perturbations biologiques observées dans le syndrome de malabsorption primaire font défaut chez des malades.

Une accélération du transit du grêle est généralement retrouvée avec une fragmentation, une dilution de la baryte, des variations considérables de calibre avec dilatations localisées, c'est-à-dire une image de grêle fonctionnel.

Cette accélération du transit, lorsqu'elle existe au niveau de l'intestin grêle, contraste avec la rétention gastrique, l'association des deux troubles donnant une image radiologique telle que celle que nous avons eu la chance de retrouver dans notre observation N° 1 : association d'un estomac rempli de baryte et (par le jeu de l'importante accélération du transit au niveau du grêle) de la présence de baryte dans le coecum, avec, entre les deux images, vacuité du grêle. Cette image radiologique peut, et doit, être considérée comme très caractéristique de la neuropathie digestive diabétique.

Cette diarrhée dite neurogène se voit essentiellement dans des diabètes difficilement contrôlables par le régime et l'insulinothérapie. Les lésions dégénératives vasculaires y sont parfois précoces. C'est le cas dans notre observation N° 1.

Enfin et surtout toutes les thérapeutiques sont généralement essayées en vain : antibiotiques, cholinergiques, anticholinergiques, sympathomimétiques ou sympatholytique,

corticoïdes, vitaminothérapie, chaux, opium, bismuth etc... Elles se sont toutes révélées inefficaces ou d'efficacité éphémère. VINNIK, cependant, a obtenu un résultat favorable chez deux malades par l'administration d'un agent cholinergique, l'urécholine, et BERNIER des résultats encourageants avec l'association codéine-codéthyline (communication personnelle).

En fait, la seule thérapeutique susceptible de faire régresser le trouble est l'équilibration du diabète. Il faut signaler que dans quelques observations de la littérature, l'équilibration du diabète a pu entraîner une disparition des signes neurovégétatifs en général, et parallèlement celle des troubles digestifs. Mais d'après de nombreux auteurs, si la régression peut être obtenue par contrôle du diabète lorsque la diarrhée neurogène est récente, elle devient, comme beaucoup d'autres manifestations, irréversible lorsqu'elle évolue depuis longtemps.

b) La diarrhée infectieuse

Plusieurs auteurs ont observé une amélioration de la diarrhée sous l'effet des antibiotiques, notamment après chloramphénicol (MALINS et FRENCH) ou après une autre antibiothérapie à large spectre (SUMI et FINLAY).

Ces derniers auteurs, effectuant des prélèvements bactériologiques au niveau de l'estomac d'un de leurs malades diabétiques, y trouvent une pullulation de germes (streptocoque viridans, streptocoque fecalis, aérobacter aerogenes). Un traitement par la tifomycine entraîne la stérilisation de l'estomac et l'arrêt de la diarrhée.

VINNIK et Coll. effectuent des prélèvements bactériologiques par tubage protégé au niveau du grêle chez trois

malades atteints de diarrhée neuropathique diabétique. Ils trouvent dans deux cas sur trois un fourmillement bactérien anormal (escherichia coli).

GOLDSTEIN et WIRTS font des études bactériologiques au niveau de l'estomac et du duodénum de sept malades présentant une neuropathie diabétique avec manifestations digestives. Chez six malades, les prélèvements bactériens sont dans les limites de la normale. Le septième est le seul à présenter une atonie gastrique : on trouve au niveau de son estomac une pullulation microbienne anormale.

L'explication de ces faits apparait comme relativement simple : chez des malades diabétiques (dont on connait déjà la propension aux infections microbiennes) il existe dans le cadre de la neuropathie digestive deux facteurs favorisants :

- la stase gastrique due à la "gastroparesis", qui favorise la pullulation des germes dans l'estomac.

- l'achlorhydrie, qui pour de nombreux auteurs est fréquente chez les diabétiques atteints de diarrhée, et qui elle aussi pourrait favoriser cette pullulation microbienne.

L'amélioration de la diarrhée par l'antibiothérapie orale serait un argument supplémentaire en faveur de l'origine purement infectieuse de cette diarrhée, origine analogue à celle du "Blind Loop syndrome" (DONALDSON).

c) Diarrhée de la neuropathie diabétique et malabsorption

Nous avons vu que BERGE, en 1956, élargit le cadre de ce chapitre de la pathologie, en rapportant six cas de diarrhées avec stéatorrhée compliquant un diabète ancien avec neuropathie. Cependant dans ces observations il n'existait aucun autre signe de malabsorption.

Deux ans plus tard, MAILMAN signale un cas de diarrhée chez un diabétique, avec selles abondantes et malodorantes, abdomen météorisé,stéatorrhée marquée (à 46 g. par jour), et atrophie subtotale des villosités intestinales. Mais quoique le tableau soit évocateur, aucune étude quantitative n'est faite pour rechercher un syndrome de malabsorption.

En 1960, ELLENBERG et BOOKMAN rapportent deux cas de diabétiques présentant un syndrome de sprue nostras typique, avec stéatorrhée, ostéomalacie, hypoalbuminémie et atrophie villositaire. Le traitement corticoïde amène dans les deux cas une amélioration spectaculaire.

Dans l'étude de VINNIK et Coll. déjà rapportée, le deuxième groupe de malades présentait une malabsorption évidente, avec stéatorrhée, épreuves à la trioléine marquée et au D-xylose anormales, et atrophie villositaire. Ces malades qui présentaient un diabète bien équilibré, sans complications dégénératives ou vasculaires, ont un tableau analogue à celui des malades des auteurs précédents.

Au total, il semble exister au cours du diabète deux sortes de syndromes de malabsorption, l'un accompagnant la neuropathie diabétique, l'autre sans neuropathie apparaissant alors comme une association fortuite.

Les observations rapportées d'association fortuite d'un diabète et d'un syndrome de malabsorption primaire ont fait poser le problème de savoir si la maladie coeliaque était plus fréquente chez le diabétique que chez le sujet normal. Des études faites par différents auteurs (BOYER et ANDERSON, 1956 - CARTER et Coll.) il semble ressortir que la maladie coeliaque n'est pas plus fréquente chez le diabétique et que

d'autre part on ne retrouve pas, dans les ascendants et collatéraux des malades atteints de syndrome de malabsorption primaire un plus grand nombre de diabétiques que chez les sujets normaux.

Mis à part les cas d'association fortuite, quels arguments avons-nous en faveur de la possibilité d'un passage de la diarrhée dite neurogène à un syndrome de malabsorption ?

R. CATTAN, au moyen d'une méthode de tubage protégé, a pu pratiquer des prélèvements bactériologiques au niveau du grêle. Il a ainsi individualisé des jéjuno-iléites infectieuses subaiguës ou chroniques, qui peuvent entraîner un syndrome de malabsorption curable par l'antibiothérapie. Nous avons vu que l'infection du grêle n'est pas rare au cours des troubles gastro-intestinaux de la neuropathie diabétique.

Aussi, quelques auteurs ont émis l'hypothèse de la responsabilité d'une flore gastrique anormale, favorisée par la stase, dans le déterminisme des lésions villositaires entraînant un syndrome de malabsorption, et celui-ci ne serait qu'une manifestation plus intense, "à un degré de plus", de la diarrhée neurogène.

Cependant, tout le monde est loin d'être d'accord, et le problème de l'étiologie de l'association diarrhée-malabsorption reste en suspens.

d) Discussion sur les diarrhées de nos 2 observations

Après cette étude des trois sortes de diarrhées que l'on peut rencontrer dans la neuropathie diabétique, il nous parait utile de revenir à nos deux observations, pour tenter de les classer dans un de ces cadres.

Monsieur L... (Observation N° 1) présentait donc une diarrhée sans signes de malabsorption. A chaque hospitalisation, il a reçu des antibiotiques par voie orale. Le plus souvent, il s'est agi d'antibiotiques à large spectre de la famille des Cyclines. Au cours de son séjour hospitalier où a été découverte la neuropathie, il a reçu l'association ampicilline-oxacilline. Enfin, au cours de sa dernière hospitalisation il lui a été prescrit de l'humatin. A chaque fois l'antibiothérapie a fait régresser la diarrhée. La cessation du traitement a, chaque fois, entraîné la rechute. L'atteinte sévère du système nerveux végétatif dans son ensemble peut faire raisonnablement penser à une atteinte neurogène au niveau du grêle. Cependant, les résultats thérapeutiques obtenus par l'antibiothérapie sont un argument qui plaide en faveur de l'étiologie infectieuse, favorisée par l'atonie gastrique.

Dans notre observation N° 2, l'apparition récente et parallèle des troubles digestifs et des autres signes d'atteinte du système nerveux végétatif, d'une part, la régression parallèle de la diarrhée et des autres troubles neuro-végétatifs sous l'effet de l'équilibration du diabète d'autre part, les caractères mêmes de la diarrhée enfin, seraient très en faveur d'une diarrhée purement neurogène. Cependant la sulfamidothérapie intestinale a entraîné une régression de la diarrhée bien avant que les signes neuro-végétatifs et en particulier l'hypotension orthostatique aient commencé à régresser.

On voit ainsi qu'il est le plus souvent bien difficile de trancher en faveur de l'une ou de l'autre des étiologies. C'est la raison pour laquelle la plupart des auteurs restent, en cette matière, dans une prudente réserve, ce en quoi nous les imiterons.

Quoiqu'il en soit, insistons pour les cliniciens sur le caractère révélateur des troubles digestifs. Ce sont eux, négligés jusqu'alors qui ont fait rechercher les signes d'une neuropathie diabétique à prédominance viscérale passée inaperçue au cours des précédentes hospitalisations.

III. - L'oesophage dans la neuropathie diabétique

On ne retrouve dans la littérature que très peu de travaux consacrés à l'oesophage dans la neuropathie diabétique.

VINSON et WILDER, en 1933, décrivent un cas de diabète juvénile négligé avec dysphagie sévère et ulcérations diffuses de l'oesophage. Considérant ces lésions comme très inhabituelles en dehors de toute obstruction, ils avancent l'hypothèse d'une relation possible entre le diabète et la pathologie oesophagienne.

RUNDLES, dans son étude de 125 cas, ne mentionne aucun symptôme clinique ou radiologique oesophagien. Il note cependant que chez deux de ses malades, l'autopsie montre des lésions des nerfs du plexus oesophagien.

Pensant qu'il est peu probable qu'une maladie qui affecte de façon si fréquente le tractus digestif gastrique et intestinal laisse indemne l'oesophage, MANDELSTAM et LIEBER, très récemment, ont pratiqué une étude clinique et cinéradiographique systématique de l'oesophage chez 14 diabétiques atteints de neuropathie avec manifestations digestives. Sur ces quatorze malades, trois seulement présentaient des troubles fonctionnels révélant un dysfonctionnement oesophagien :

- brûlures rétrosternales après ingestion de mets épicés pour le premier,

- sensation de lenteur du transit dans le haut oesophage pour le second,

- même sensation de lenteur du transit, avec douleur rétrosternale et sensation d'arrêt médiothoracique, accompagnés parfois de vomissements pour le troisième.

Le contraste entre cette pauvreté des symptômes cliniques et les résultats de l'étude cinéradiographique est très net. En effet, chez douze des quatorze malades sont retrouvés des troubles de la cinétique oesophagienne. Voici résumés les résultats de cette exploration radiologique :

- Chez tous les malades, le pharynx fonctionne normalement, et les premiers temps de la déglutition s'effectuent de façon normale.

- Il existe une fréquente atonie : l'onde péristaltique primaire est absente dans trois cas, très diminuée dans neuf autres.

- Les contractions tertiaires sont fréquentes dans un cas, occasionnelles dans six autres.

- Huit malades ont un transit oesophagien ralenti en décubitus, et deux de ces mêmes malades ont le même trouble en position debout.

- Dans cinq cas, il existe une dilatation oesophagienne.

Notons que les trois malades avec symptômes fonctionnels ont une onde péristaltique diminuée ou absente, des contractions tertiaires fréquentes et un ralentissement du transit en décubitus.

Comme pour le reste du tractus digestif, on voit qu'il existe au niveau de l'oesophage une absence totale de corrélation entre les symptômes cliniques et les signes radiologiques.

IV. - La vésicule dans la neuropathie diabétique

L'étude en a été faite par GRODZKI, qui a montré qu'il peut exister, en dehors de toute maladie du foie ou des voies biliaires, un dysfonctionnement vésiculaire comparable à celui que l'on peut retrouver à tous les niveaux du tube digestif.

Ce dysfonctionnement se traduit par une hypotonie vésiculaire qui apparait comme beaucoup plus fréquente chez le diabétique ancien que chez les autres sujets.

GRODZKI trouve ainsi, chez des diabétiques jeunes, diabétiques depuis au moins dix ans, un défaut de contraction vésiculaire dans 62,5 % des cas, un retard à la contraction du sphincter de Lütkens dans 83,3 % des cas, et un retard d'apparition de la BSP dans la bile dans 41,7 % des cas.

Un autre auteur, GITELSON, à l'aide d'études radiologiques systématiques, a découvert des faits analogues. Pour cet auteur, il existe un analogue vésiculaire aux troubles du tonus et de la motricité gastrique et intestinaux. On retrouve fréquemment une image de vésicule hypotonique, sans qu'à cette découverte radiologique soit associée une symptomatologie quelconque.

V. - Existence d'un mégasigmoïde au cours de la neuropathie

BERENYI et SCHWARZ de New-York ont tout récemment (1967) décrit neuf cas de mégasigmoïde chez des diabétiques

d'âge moyen ou d'âge plus avancé. Le seul signe clinique dans tous les cas était un météorisme abdominal. La majorité des malades étudiés avaient une diarrhée chronique. Les auteurs pensent que les lésions dégénératives du système nerveux végétatif qui entraînent les autres troubles digestifs sont susceptibles d'induire le développement d'un mégasigmoïde.

Cette publication est encore isolée. Mais d'autres travaux viendront sans doute confirmer ou infirmer l'hypothèse d'une atteinte sigmoïdienne au cours de la neuropathie diabétique.

Tels sont, parmi tous les signes témoins d'une atteinte du système nerveux végétatif, les troubles digestifs de la neuropathie diabétique.

Mais n'existe-t-il pas, en dehors du diabète, d'autres affections chroniques, touchant également le système nerveux végétatif, et reproduisant des troubles analogues ?

Il en existe, à notre connaissance, au moins deux. Ce sont :

- L'hypotension orthostatique idiopathique.
- Certaines formes de la maladie amyloïde.
- Nous dirons également quelques mots des troubles digestifs des vagotomisés.

V. - LES AFFECTIONS VOISINES DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE

I. - Les troubles digestifs de l'hypotension orthostatique idiopathique

A côté des hypotensions orthostatiques secondaires, d'étiologie le plus souvent endocrinienne ou neurologique, l'hypotension orthostatique idiopathique ne se définit pas uniquement par l'absence de causes. En effet, l'importance et la précocité de la chute tensionnelle en orthostatisme, la labilité de la tension artérielle en position couchée, l'évolution par poussées lui sont déjà particulières. L'invariabilité du pouls, malgré l'effondrement tensionnel ainsi que la négativité des réflexes oculocardiaque et sinocarotidien ont été considérés comme des critères indispensables pour que l'on puisse parler d'hypotension orthostatique idiopathique.

Ce sont BRADBURY et EGGLESTON qui, en 1925, reconnurent les premiers l'hypotension orthostatique idiopathique comme une entité distincte. Ils ont montré qu'elle n'était qu'un des symptômes d'une atteinte étendue du système nerveux végétatif, les autres symptômes étant : les troubles de la sudation, l'impuissance, les troubles du fonctionnement vésical.

Dans sa thèse, en 1944, M. PONT signale les troubles digestifs : il retrouve dans un quart des cas une diarrhée, une constipation ou une alternance des deux.

Parmi trente sept observations, ROSECAN et GLASER notent cinq cas avec diarrhée importante, six autres cas avec constipation opiniâtre.

En 1949, VEGA DIAZ publie une observation d'hypotension orthostatique idiopathique dans laquelle il signale une image radiologique du grêle fonctionnel et une atonie colique.

Mais c'est à R. CATTAN et Coll. que revient le grand mérite d'avoir étudié et approfondi les troubles digestifs de la maladie dans une étude de trois cas (1962). Les trois malades, tous du sexe masculin, présentent une hypotension orthostatique idiopathique sévère, avec d'une part des troubles neurologiques périphériques (surtout au niveau des membres inférieurs) et d'autre part, des troubles végétatifs associant, outre le syndrome postural tensionnel, des troubles vasomoteurs et sudoraux, une impuissance avec perte de la libido. Les trois malades présentent une diarrhée abondante avec incontinence rectale. Cette diarrhée a sensiblement les mêmes caractères que celle que nous avons décrite au cours de la neuropathie diabétique. Dans l'observation N° 3, la diarrhée a été précédée d'un long épisode de constipation opiniâtre avec mégacolon. Des infiltrations splanchniques ont fait régresser le mégacolon. C'est alors que la diarrhée est apparue. Dans le premier cas, la diarrhée qui dure depuis huit ans est associée à un syndrome de malabsorption. Il existe une atonie gastrique avec retard considérable à l'évacuation de l'estomac, une achlorhydrie, et une image radiologique de grêle fonctionnel. Les régimes, le traitement par les antibiotiques restent sans effet ainsi que toutes les autres médications. Seuls les corticoïdes à forte dose donnent un résultat d'ailleurs bien éphémère. La deuxième observation montre une diarrhée, une atonie gastrique, mais sans malabsorption associée. Le tubage protégé montre l'existence de

colonies de staphylocoques au niveau du grêle. Le traitement antibiotique amène une cessation totale de la diarrhée. Dans le troisième cas, les examens radiologiques gastro-intestinaux sont normaux. Le mégacolon a disparu lorsqu'apparait la diarrhée, qui est intermittente, alternant tous les deux ou trois jours avec une constipation. Tous les traitements sont inefficaces et le malade mourra dans la cachexie deux ans plus tard sans que la diarrhée ait jamais pu être stoppée.

Notons avec R. CATTAN l'air de parenté indiscutable de ces troubles avec ceux de la neuropathie diabétique. Rapprochons également l'observation de VEGA-DIAZ (mégacolon au cours d'une maladie orthostatique idiopathique) et le troisième cas de R. CATTAN des travaux de BERENYI déjà cités.

II. - Les troubles digestifs au cours de l'amylose

Les troubles digestifs au cours de l'amylose sont connus depuis très longtemps : ils sont déjà cités, il y a plus de cent ans, par VIRCHOW, dans son traité d'anatomie pathologique.

Le trouble le plus souvent décrit est la diarrhée, simple ou associée à une malabsorption (BEDDOW et TILDEN, HERSKOVIC, FRENCH). Cette diarrhée par son importance, peut monter au premier plan de la scène clinique, voire être révélatrice de la maladie. Elle se voit en dehors de toute atteinte neurologique (ainsi que le montre l'observation récente de Ch. DEBRAY et Coll. portant sur deux cas) et de nombreux mécanismes pathogéniques ont été invoqués.

- exceptionnellement une atrophie du grêle (GREEN et Coll.).

- une infiltration des parois vasculaires, à l'origine d'une anoxie de la paroi intestinale.

- une atteinte de la musculeuse de l'intestin, entravant sa motricité.

- une infiltration interstitielle, touchant le chorion et les villosités.

L'infiltration amyloïde de la paroi intestinale et des vaisseaux de cette paroi a été vérifiée anatomiquement dans l'autopsie d'un des malades de Ch. DEBRAY et Coll., et dans les prélèvements peropératoires effectués chez le patient de BRODY. De même, BEDDOW et TILDEN (1960) décrivent un syndrome de malabsorption au cours d'une amylose chez un lépreux. Ils trouvent des lésions infiltrantes de la lamina propria et des parois des vaisseaux de la sous-muqueuse.

Mais une forme clinique de l'amylose, dite amylose portugaise, nous parait particulièrement intéressante. Décrite pour la première fois par CORINO DE ANDRADE en 1952, elle a depuis fait l'objet de nombreux travaux. Cette forme se signale par trois points particuliers :

- Son caractère familial : la tare est transmise sur un mode autosomique dominant (ANTUNES et Coll.).

- Sa répartition géographique : presque tous les malades atteints de cette forme sont originaires de Povoa de Varzim ou des petits ports voisins.

- Son aspect clinique : elle entraîne, en effet, une infiltration des nerfs par les dépôts amyloïdes, et réalise un tableau associant une neuropathie périphérique avec troubles moteurs, sensitifs et trophiques, et une neuropathie viscérale avec troubles génito-urinaires, hypotension orthostatique et manifestations digestives. Ces dernières

comprennent une diarrhée avec ou sans malabsorption, une atonie gastrique, et sont en bref, tout à fait analogues aux troubles digestifs décrits dans la neuropathie diabétique.

Cette neuropathie amyloïde ne se voit-elle que dans l'amylose portugaise ? De nombreux travaux ont montré que cette atteinte neurologique pouvait se voir dans les autres formes d'amylose :

AUGUSTIN, dans sa thèse, rapporte cinq observations de neuropathie amyloïde. Les cinq malades présentent des signes neurologiques périphériques (troubles moteurs, sensitifs, réflexes) mais aussi des troubles qui relèvent de lésions du système nerveux végétatif : trois sur six présentent une impuissance, deux une rétention d'urine. Deux présentent des alternatives de diarrhée et de constipation, un autre, enfin une diarrhée au long cours.

Le malade de BRODY présente des troubles périphériques (essentiellement des paresthésies des extrémités) auxquels s'associent une impuissance, des troubles sudoraux, une atonie gastrique, et une diarrhée à grande prédominance nocturne.

Un malade de FRENCH, atteint d'une amylose, avait développé, en quatre ans, une neuropathie périphérique avec troubles sensitifs et trophiques des membres inférieurs, puis des membres supérieurs, sans atteinte motrice. Parallèlement apparait une diarrhée, une atonie vésicale, une impuissance, bientôt suivies d'une hypotension orthostatique. Le malade étant mort d'une affection pulmonaire intercurrente, l'étude anatomopathologique des prélèvements pratiqués à l'autopsie montre une paroi intestinale indemne de toute atteinte, mais une grosse infiltration amyloïde aussi bien au niveau des nerfs des membres qu'au niveau des filets nerveux sympathiques :

les plexus d'Auerbach et de Meissner sont infiltrés, les cellules nerveuses des nerfs intramuraux sont dégénérées, le ganglion coeliaque est lui-même atteint.

Ainsi donc la neuropathie amyloïde reproduit tous les signes de la neuropathie diabétique, y compris les signes digestifs. Ce qui nous parait surtout très important dans ce parallélisme, c'est qu'à l'opposé de ce qui se passe dans la neuropathie diabétique (comme nous le verrons plus loin), dans la neuropathie amyloïde les lésions, qui consistent en une infiltration des nerfs par des dépôts de la matière amyloïde, sont facilement mises en évidence, et attestent la lésion du système nerveux végétatif. Tous les auteurs ou presque (MONTEIRO, HERSKOVIC et Coll., FRENCH et Coll., BRODY et Coll., GILAT et SPIRO) s'accordent à penser que les troubles digestifs sont très fréquemment dus à une atteinte du système nerveux végétatif au cours de l'amylose.

Cette nouvelle cause de neuropathie viscérale digestive rend encore plus vraisemblable l'origine neurogène de la diarrhée de la neuropathie diabétique. Enfin, il faut noter que là, comme dans la neuropathie du diabète, il peut exister, comme facteur adjuvant des troubles digestifs, un dysmicrobisme, favorisé par les troubles de la motricité gastro-intestinale et la stase.

III. - Les troubles digestifs des vagotomisés

Au niveau de l'estomac, la vagotomie entraîne une suppression du tonus musculaire et une très importante diminution du péristaltisme.

Radiologiquement, l'estomac du vagotomisé se laisse distendre passivement par son contenu, et l'évacuation est lente et difficile, d'autant que le pylore est frappé d'hypertonie (classique pylorospasme).

La vagotomie entraîne d'autre part une suppression de la sécrétion basale d'acide chlorhydrique, et une hypochlorhydrie.

Au niveau de l'intestin, après la vagotomie se produit d'abord une viscéroplégie, parfois responsable d'un accident : l'iléus post-opératoire.

Plus tard, le grêle reste, en général, modérément dilaté dans sa partie haute (GRIMSON). Le temps de transit peut être modifié dans le sens d'un hypopéristaltisme pariétal et villositaire, mais il redevient généralement normal à long terme (RUFFIN, CHAPMAN, DRAGSTEDT).

Mais le trouble dyskinétique intestinal le plus remarquable des vagotomisés reste la diarrhée tardive. Sa fréquence, diversement appréciée par les auteurs, est en moyenne de 40 % avec des chiffres extrêmes de 5 % (LAGROT) à 62 % (MOORE). C'est une diarrhée fécale tantôt permanente, tantôt survenant par crises de 3 à 4 jours alternant avec des périodes de constipation opiniâtre. Radiologiquement on a une image d'accélération du transit. Cette diarrhée peut persister un an, parfois plus. Elle disparait en général totalement après cette date. Elle ne semble pas dûe à un trouble moteur primitif, comme nous l'avons vu. Il semble que tout un ensemble de facteurs physiopathologiques soient en cause, et en particulier :

- l'insuffisance de digestion et de brassage des aliments par l'estomac, si bien que le bol alimentaire arrive dans l'intestin pratiquement tel qu'il a été ingéré.

- la stase gastrique favorisant la pullulation des germes.

- l'insuffisance exocrine du pancréas énervé a pu être invoquée, mais elle ne serait guère touchée par la vagotomie (SAY, SWEET et CHURCHILL).

Les autres facteurs relèvent des interventions annexes pratiquées (gastro-entéro-anastomose, pyloroplastie) : ils ne sont pas notre propos.

Signalons enfin que chez l'animal, la vagotomie entraîne une dilatation oesophagienne, des dyskinésies duodénales et des troubles de la déglutition. Ces faits n'ont jamais été observés chez l'homme jusqu'à présent.

VI. - PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DIGESTIFS DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE

Ainsi, l'atteinte diffuse du système nerveux végétatif au cours de la neuropathie diabétique entraîne tout un ensemble de troubles, parmi lesquels les troubles digestifs, l'ensemble reproduisant des tableaux qui frappent par leur analogie avec ceux que l'on retrouve au cours des autres affections atteignant le système nerveux végétatif, c'est-à-dire l'hypotension orthostatique idiopathique et certaines formes d'amylose.

Mais reprenons un à un les organes composant le tube digestif, afin de discuter la nature intime des troubles conduisant à leur dysfonctionnement.

Rappel anatomique schématique

La paroi digestive est constituée, à partir de l'intérieur de la lumière, par : la muqueuse, la muscularis mucosae, la sous-muqueuse, une couche musculaire lisse circulaire, une couche musculaire lisse longitudinale.

Au niveau de l'estomac existe une couche musculaire supplémentaire faite de fibres lisses obliques, située entre la sous-muqueuse et la couche musculaire circulaire.

Au niveau de l'oesophage

Le nerf moteur du corps de l'oesophage est le nerf vague. Il existe, surtout important au niveau des 2/3 inférieurs, un système nerveux intrinsèque, essentiellement constitué par le plexus d'Auerbach.

Les fibres sympathiques ont une origine multiple, et beaucoup d'entre elles entrent dans le plexus d'Auerbach.

Les plexus d'Auerbach sont considérés également comme des stations de relais des influx vagaux vers les fibres musculaires lisses.

Chez l'homme, la sympathectomie bilatérale n'a pas d'influence sur la motilité oesophagienne.

La destruction des plexus d'Auerbach fait disparaître le péristaltisme. La vagotomie haute entraîne :

- une disparition du tonus avec comme corollaire une dilatation de l'oesophage,

- une importante diminution du péristaltisme. De plus, la vagotomie haute est suivie de lésions dégénératives des plexus d'Auerbach.

Les troubles décrits par MANDELSTAM et LIEBER au niveau de l'oesophage dans la neuropathie diabétique sont assez similaires.

Au niveau de l'estomac

L'innervation parasympathique est assurée par les deux pneumogastriques, le gauche se distribuant à la face antérieure et à la petite courbure, le droit à la face postérieure. Les fibres sympathiques proviennent des splanchniques et aussi du plexus sympathique hépatique.

C'est surtout le parasympathique qui parait avoir un rôle important.Il conditionne les phénomènes moteurs et secrétoires de l'estomac : la vagotomie entraîne une disparition du tonus et une dilatation gastrique. Elle entraîne d'autre part une disparition de la sécrétion basale d'acide chlorhydrique, et une réduction de la sécrétion d'origine humorale.

Au niveau de l'intestin

L'innervation parasympathique est là encore assurée par les vagues : les fibres afférentes sont préganglionnaires et se terminent dans les ganglions des plexus intrinsèques. Les fibres post-ganglionnaires sont intrapariétales, et innervent à la fois les cellules musculaires des deux couches. Les extrémités sensibles des voies afférentes parasympathiques et aussi sympathiques sont localisées dans la muqueuse.

Les voies sympathiques efférentes font pour la plupart synapse dans le ganglion coeliaque. Les fibres post-ganglionnaires suivent les vaisseaux qui irriguent la muscularis mucosae. On ne peut encore affirmer actuellement si elles innervent également ou non les couches musculaires. D'après les études récentes, les vagues transporteraient également un important contingent de fibres sympathiques.

Il existe un très riche système nerveux intrinsèque, constitué de cinq plexus, dont deux sont surtout importants : le plexus sous-muqueux de Meissner, situé entre la muscularis mucosae et la couche musculaire circulaire dans la sous-muqueuse, et le plexus myentérique d'Auerbach, situé entre les deux couches musculaires. Ces deux plexus sont étroitement reliés par de nombreuses connexions synaptiques.

Les muscles lisses intestinaux possèdent une activité automatique, comme le prouve la persistance d'une activité contractile après dénervation totale. La notion classique de l'action du système nerveux végétatif sur la motricité intestinale est la suivante : les fibres parasympathiques cholinergiques augmenteraient l'activité contractile des fibres musculaires, et les fibres sympathiques, adrénergiques, auraient une action relaxante sur la fibre lisse intestinale.

En fait, à la lumière des travaux modernes, tout ne paraît pas si simple, et cette notion d'antagonisme entre les deux systèmes apparait comme dépassée. En effet :

- On a constaté le fait, paradoxal, que la sympathectomie étendue, comme la vagotomie, peuvent déclencher une diarrhée. Les sympathectomies lombaires bilatérales étendues effectuées pour traitement de l'hypertension artérielle (SMITHWICK) déclenchent dans 15 à 20 % des cas(COUTURIER) une diarrhée avec raccourcissement du temps de transit. Il en est de même des drogues sympatholytiques.

- des études faites chez le chien par dénervation complète du tronc vasculaire d'une anse grêle ont montré qu'on obtient un intestin très irrité : le muscle est spasmé, et la longueur de l'anse est réduite à la moitié, voire même au tiers de sa longueur initiale. La motilité est exagérée et la force propulsive est accrue. Simultanément surviennent des modifications de la sécrétion : un tel effet ne peut être obtenu par la seule section du vague ou du splanchnique ou même des deux. Il est nécessaire d'éliminer aussi le ganglion coeliaque et le ganglion mésentérique supérieur (VAN TRAPPEN et Coll.).

- Enfin des agents chimiques sympatho et parasympathomimétiques ou lytiques ont été employés avec des résultats nuls pour les uns, extrêmement variables pour les autres.

Le problème de l'explication de l'atteinte nerveuse végétative et de son retentissement sur la motilité intestinale apparait donc comme beaucoup plus difficile qu'au niveau de l'oesophage ou de l'estomac. Au niveau de ces deux organes, l'atteinte apparait comme essentiellement parasympathique, et le dysfonctionnement tant oesophagien que gastrique est paral-

lèle à celui obtenu par vagotomie haute. Mais l'atteinte de la neuropathie viscérale du diabète comporte des troubles relevant de l'atteinte du sympathique, tels l'hypotension orthostatique, les troubles de l'éjaculation, l'impossibilité d'érection qui est sous l'influence des nerfs splanchniques, et des troubles manifestant des lésions parasympathiques, tels l'atonie vésicale et la paralysie gastrique. La question est donc de savoir quel est le système atteint au cours des troubles de la motilité intestinale du diabétique souffrant de neuropathie digestive.

Il semble avéré, à la suite des arguments vus plus haut, que le vague et le sympathique n'ont pas les fonctions antagonistes qui ont été décrites classiquement, mais ont un rôle associé et continu de régulation de la motilité de l'intestin, afin de moduler la réponse de l'organe aux différentes irritations auxquelles il est soumis.

Ainsi, la fonction motrice étant proprement musculaire les deux systèmes végétatifs ont uniquement une action régulatrice qui se fait par l'association, à tout instant, de leurs influx respectifs, sans que, dans les conditions physiologiques, soient dévolus à l'un ou à l'autre un rôle particulièrement tranché. On pourrait donc considérer que l'atteinte concomitante des deux systèmes amène la faillite de ce système de régulation.

Cependant le mécanisme intime de ces troubles nous échappe encore, et l'on peut faire nôtres les conclusions de Hugh GARLAND qui écrivait en 1960 : "L'atteinte du système nerveux autonome au cours du diabète présente des problèmes insolubles. Celà a toujours été vrai de tous les désordres du système autonome et notre connaissance n'est guère aidée par les résultats variables de l'expérimentation animale".

En ce qui concerne la possibilité de survenue d'un syndrome de malabsorption complexe, on a vu que cette éventualité était présente au cours de l'hypotension orthostatique idiopathique et de la neuropathie amyloïde aussi bien qu'au cours de la neuropathie diabétique. Ceci semble apporter un argument supplémentaire en faveur de la filiation qui existerait entre les deux formes de diarrhée, l'une avec, l'autre sans troubles de malabsorption, qui peuvent être constatées au cours de la neuropathie viscérale du diabète.

VII. - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les troubles ainsi décrits provenant à l'évidence de lésions du système nerveux, quels sont le siège et le type de ces lésions ?

La nature des lésions est univoque : ce sont des lésions de dégénérescence banale, qui n'ont rien de spécifique.

Au niveau de la moëlle, l'atteinte des cordons postérieurs est maintenant bien établie (son caractère primitif ou secondaire a été discuté). Il existe beaucoup plus rarement des lésions des cordons latéraux. Enfin, l'atteinte des cornes antérieures est exceptionnelle. Les racines sont fréquemment touchées.

Le maximum des lésions siège sur les nerfs périphériques. Aux atteintes nerveuses s'associent fréquemment des atteintes des vasa nervorum.

En ce qui concerne le système nerveux végétatif, la littérature est extrêmement pauvre en documents, et le peu qui existe donne des résultats contradictoires :

- RUNDLES trouve à l'autopsie de deux de ses malades qui présentaient des symptômes digestifs des lésions dégénératives au niveau des troncs nerveux des plexus oesophagiens et au niveau du ganglion coeliaque.

- MOURIQUAND dans une observation, trouve à l'autopsie précoce une dégénérescence des plexus d'Auerbach.

BERGE et Coll., chez des sujets atteints de diarrhée diabétique, ne trouvent aucune anomalie des cellules ganglionnaires de la paroi intestinale.

- Dans une série récente, les ganglions des chaines sympathiques dorsale et lombaire ont été examinés. Ils étaient indemnes. Les auteurs en concluent que l'atteinte nerveuse, que l'on peut affirmer sur les données cliniques, siègeait au niveau de la fibre post-ganglionnaire.

Il existe donc fort peu de documents prouvant de façon indiscutable la réalité des lésions dégénératives du système nerveux végétatif au cours de la neuropathie diabétique.

C'est pourquoi il semble intéressant de noter que dans la neuropathie amyloïde, qui reproduit des troubles végétatifs tout à fait analogues, les documents sont nombreux, qui rapportent une atteinte amyloïde des nerfs et des ganglions du système nerveux végétatif. (BRODY et coll., FINDLEY et coll., SULLIVAN et coll., RUKAVINA et coll.).

Ainsi, il est permis de penser que des travaux ultérieurs plus nombreux pourront mettre en évidence au niveau du système nerveux végétatif les lésions de dégénérescence déjà retrouvées au niveau des nerfs périphériques.

VIII. PATHOGENIE

I. - Les circonstances de survenue

La notion de la neuropathie diabétique survenant comme complication des diabètes anciens, sévères et mal équilibrés est maintenant bien classique.

Il faut cependant noter que ce n'est là qu'une notion statistique :

- La notion d'évolution ancienne du diabète est sujette à caution : si l'ensemble des observations est en faveur de cette ancienneté, il est des cas où la neuropathie survient au cours d'un diabète récent, et ELLENBERG a publié en 1958 sept observations de malades ayant présenté une neuropathie périphérique précédant de plusieurs mois l'apparition des signes biologiques du diabète.

- La notion de survenue vers la quarantaine ou après peut être également discutée : s'il est exact que la fréquence de la neuropathie est plus grande à cet âge, celle-ci peut se voir à tous les âges de la vie, les enfants de moins de dix ans paraissant seuls exempts. En particulier, M.M. MARTIN (1953) a montré qu'elle était beaucoup plus fréquente qu'on ne le pensait chez les diabétiques jeunes.

- Le concept du degré de contrôle du diabète parait un peu plus solide car l'immense majorité des observations est en faveur du déclenchement de la neuropathie au cours des diabètes mal équilibrés (J. PIRART, étude de 1.200 cas). Cependant, notons que là encore, certains auteurs sont venus apporter des faits contradictoires et G.W. LEWIS a même décrit en 1964 des cas de développement de la neuropathie au cours d'un traitement insulinique.

Quoiqu'il en soit ces faits restent suffisamment isolés pour que, statistiquement la notion classique reste valable.

II. - Le mécanisme pathogénique

Il reste encore très obscur. Trois théories ont été proposées pour expliquer les lésions nerveuses au cours du diabète.

a) La théorie vitaminique

Emise par WOHL en 1926, elle fait intervenir une carence vitaminique (en thiamine) carence non d'apport, mais d'absorption. Il résulterait de cette carence une accumulation d'acide pyruvique, cause d'une irritation puis d'une lésion des tissus nerveux. Longtemps défendue, cette théorie a été battue en brèche par des travaux récents, en particulier par ceux de ENDTZ et Coll. Ceux-ci pratiquant des épreuves de surcharge combinée de glucose et d'insuline chez des sujets normaux d'une part, et d'autre part, chez des sujets diabétiques dont la moitié avait une neuropathie et l'autre moitié en était indemne, ne trouvent pas de différence statistiquement significative entre les différents groupes. Pour ces auteurs comme pour bien d'autres (RUNDLES, MARTIN, THOMPSON), s'il existe parfois un trouble du métabolisme pyruvique, il n'est pas situé au niveau de la vitamine B 1 (pour ENDTZ et coll. il pourrait siéger au niveau de l'acide alpha-lipoïque). Enfin l'épreuve thérapeutique par la vitamine B1 s'est toujours soldée par des échecs, et la théorie vitaminique est actuellement abandonnée par la majorité.

b) La théorie vasculaire

Elle a été et est encore défendue par de nombreux auteurs (FAGERBERG, 1964). Elle donne à la neuropathie une

origine ischémique : elle se fonde sur l'existence de lésions vasculaires au niveau des vasa nervorum, les lésions nerveuses étant alors secondaires aux atteintes vasculaires.

M. M. MARTIN (1953) signale de telles lésions et FAGERBERG les confirme au cours de l'étude de 151 biopsies nerveuses chez des diabétiques.

En faveur de cette théorie plaiderait la topographie parcellaire, asymétrique, dispersée des lésions, et il n'est pas niable que l'atteinte vasculaire nerveuse doit participer à l'atteinte des nerfs.

Cependant, les lésions vasculaires ne peuvent, dans la plupart des cas, rendre compte de la totalité des lésions nerveuses, si bien que cette théorie est fort intéressante mais ne suffit pas à expliquer tous les faits. En particulier, en clinique, la neuropathie peut exister en l'absence d'atteinte vasculaire importante.

c) La théorie métabolique

Elle est admise par beaucoup d'auteurs, malgré son imprécision due à l'ignorance dans laquelle nous sommes des mécanismes intimes du diabète et de ses conséquences métaboliques et nutritionnelles exactes. Le rôle de l'hyperglycémie a été avancé, mais il faut tenir compte du fait que la neuropathie peut être observée dans le prédiabète, et dans des diabètes bien équilibrés (MULDER et Coll., SULLIVAN,ELLENBERG). On a également fait des neuropathies le résultat d'une oxydation excessive des lipides (BONKALO). Cette oxydation conduirait à une démyélinisation des neurones périphériques, et les métabolites joueraient un rôle neurotoxique.

Cette théorie n'explique cependant pas le caractère local de certains troubles, puisqu'elle implique une atteinte diffuse au niveau de tout l'organisme (KISSEL).

On voit donc qu'une synthèse pathogénique est actuellement impossible. Il semble bien que plusieurs facteurs entrent en jeu dans la constitution de la neuropathie, facteurs certainement à la fois vasculaires et métaboliques, sans que nous puissions trancher dans l'état actuel de nos connaissances.

-:-:-:-:-

IX. - CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement valable de la neuropathie diabétique.

De nombreuses thérapeutiques ont été proposées (vitamine B 12, A.T.P., acide panthoténique etc...). Aucune n'a semblé donner de résultats, et les seuls succès enregistrés semblent être le fait des formes spontanément régressives de la neuropathie.

ELLENBERG, traitant soixante diabétiques présentant une neuropathie périphérique par la phenylhydantoïne, aurait obtenu des résultats très intéressants - (68 % d'excellents résultats). Mais on manque encore de recul et de travaux confirmatifs pour se faire une idée exacte de la valeur de cette thérapeutique.

La notion du rôle bénéfique sur la neuropathie d'un bon contrôle du diabète découle logiquement de la survenue du syndrome essentiellement au cours des diabètes instables. Elle est maintenant bien classique et continue d'être défendue par de nombreux auteurs (RUNDLES, 1945, ROOT et coll. 1954, JOSLIN et coll. 1959, REDWOOD 1962, PIRART 1965). Mais elle est très discutée, voire niée par d'autres, tels ELLENBERG. En ce qui nous concerne, nous avons vu l'équilibration du diabète d'un de nos malades amener une régression spectaculaire d'une neuropathie pourtant sévère (Observation N° 2).

Les troubles digestifs de la neuropathie viscérale méritent d'être traités avec un soin tout particulier, car leur interférence dans l'équilibre du diabète, par les troubles de la nutrition qu'ils sont susceptibles de provoquer, n'est

pas à négliger. En particulier chez des diabétiques difficiles à équilibrer, l'existence d'un retard à l'évacuation gastrique peut expliquer la survenue d'accidents hypoglycéniques.

En ce qui concerne la gastroparésie, aucun traitement ne semble pouvoir la corriger, et les interventions chirurgicales pratiquées dans quelques cas (TEXTER), loin de donner des résultats favorables, ajoutent aux ennuis déjà existants les inconvénients inhérents à ces interventions.

Le traitement de la diarrhée doit faire considérer ses trois éventualités nosologiques :

- la diarrhée neurogène, motrice, est réputée intraitable. Nous avons vu que l'association codéine-codéthylline aurait donné à un auteur des résultats encourageants. Il faut certainement, de toute façon, essayer une antibiothérapie orale. Mais c'est avant tout l'équilibration satisfaisante du diabète qui doit faire espérer une régression de cette forme de diarrhée.

- la diarrhée infectieuse relève d'un traitement antibiotique, dirigé d'après l'antibiogramme. Cette antibiothérapie doit être longtemps poursuivie, et il faudra, plus tard, passer à un traitement discontinu, afin d'éviter la reprise des troubles.

- Lorsqu'on est en présence d'une diarrhée associée à un syndrome de malabsorption complexe, il faut envisager d'abord un traitement symptomatique : calcithérapie et vitamine D en vue de lutter contre la fuite calcique et l'ostéomalacie, transfusions, vitamine B 12 et fer pour corriger les troubles sanguins. Le traitement à visée étiologique sera d'abord l'antibiothérapie, qui pourra faire régresser les manifestations si l'on est en présence d'une malabsorption dont

l'origine est infectieuse. En cas d'échec, il faudra faire l'essai d'un régime sans gluten.

De toute façon, insistons encore sur un bon contrôle de l'équilibre du diabète comme facteur principal d'une évolution favorable de tous les troubles de la neuropathie diabétique et en particulier des manifestations digestives. Il semble d'ailleurs bien établi que cette équilibration a d'autant plus de chances d'entraîner la régression de la neuropathie que celle-ci est de survenue récente.

EN CONCLUSION

Au cours de la neuropathie diabétique peut être réalisé un syndrome associant :

. une atteinte diffuse du système nerveux végétatif avec hypotension orthostatique, troubles sudoraux, troubles de la cinétique vésicale, troubles pupillaires etc...

. et des troubles de la cinétique oeso-gastro-intestinale et vésiculaire. Ces manifestations entrainent une paralysie gastrique avec retard à l'évacuation du contenu de l'estomac, telle que nous l'avons retrouvée dans notre observation N° 1. Mais l'expression clinique la plus spectaculaire de cette neuropathie digestive est généralement la diarrhée, qui peut revêtir trois types :

- la diarrhée "neurogène" motrice, intraitable, à prédominance nocturne, avec incontinence rectale.

- la diarrhée infectieuse, dans la pathogénie de laquelle intervient l'infection favorisée par la stase gastrique et peut être une achlorhydrie.

- la diarrhée associée à un syndrome de malabsorption complexe.

Le même syndrome peut être réalisé dans l'hypotension orthostatique idiopathique et dans certaines formes d'amylose nerveuse, où les lésions du système nerveux végétatif sont bien connues.

Ce syndrome permet de redonner au système nerveux végétatif une place qu'il avait perdue en pathologie digestive. On ne peut que souhaiter que se multiplient les travaux portant sur les lésions histologiques du système nerveux

végétatif intestinal de la neuropathie diabétique, jusqu'ici très pauvres, et sur les troubles de la cinétique grâce aux nouvelles méthodes d'enregistrement, afin de mieux comprendre la physiopathologie de ces manifestations.

Pour le clinicien, ces troubles sont importants à connaître, dans la mesure où ils peuvent, comme dans les deux observations privilégiées rapportées ici, révéler une neuropathie diabétique à prédominance viscérale, dans la mesure, aussi, où leur retentissement sur l'équilibre nutritionnel et l'équilibre du diabète n'est pas à négliger.

Il reste que la classification des diarrhées survenant au cours de la neuropathie diabétique est encore floue et qu'en particulier la filiation diarrhée neurogène avec stase gastrique-duodéno-jéjunite infectieuse - syndrome de malabsorption complexe avec atrophie villositaire intestinale, si séduisante soit-elle n'est encore pas prouvée.

VU, le Président,
M. le Professeur Ch. DEBRAY

VU, le Doyen,
M. le Professeur BROUET

VU, le Recteur,
M. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

1 - ACOSTA-FERREIRA W., REISSENWEBER N.J., VINCENT O. et TEMESIO P. -
Pathological changes of the motor end plate in diabetes mellitus.
Anatomical and Clinical correlations.
Abst. Sixième Congrès de la Fédération internationale du diabète. 1967.

2 - ANDRADE C. -
A peculiar form of peripheral neuropathy.
Brain 75, 408-427, 1952.

3 - ANTUNES L., RIBEIRO DO ROSARIO M.,BARROS F., SILVA P., COELHO B. -
Etude sur la paramyloïdose portugaise à forme polynévritique.
Acta neuropathologica 1963, supp. II, p. 12-18.

4 - AUGUSTIN P. -
La neuropathie amyloïde.
Thèse Paris 1964.

5 - BARGEN J.A., BOLLMAN J.L., KEPLER E.J. -
Diarrhoea of diabetes and steatorrhoea of pancreatic insuffiency.
Proc. staff. Meet., Mayo Clin., 2 : 737, 1936.

6 - BEDDOW R.M., TILDEN I.L. -
Malabsorption syndrome due to amyloidosis of the intestine secondary to lepromatous leprosy.
Ann. Intern. Med., 53 : 1017-1027, 1960.

7 - BERENYI M.R., SCHWARZ G.S. -
Megasigmoid syndrome in diabetes mellitus and neurologic disease.
Amer. J. of Gastroenterology, 47 (4) Avril 1967.

8 - BERGE K.G., WOLLAEGER E.E., SCHULZ D.A., ROAKE E.D., SPRAGUE R.E. -
Steatorrhea complicating diabetes mellitus with neuropathy.
Diabetes 5-25, 1956.

9 - BERGE K.G., SPRAGUE R.G., BENNETH W.A. -
The intestinal tract in diabetic diarrhea. A pathologic study.
Diabetes 5, 289, 1956.

10 - BLOCH-MICHEL H., CAUCHOIX J., CAMBIER J. -
Les arthropathies nerveuses du diabète, étude clinique et radiologique.
Presse. Med., 67, N° 20, 1959.

11 - BONKALO A. -
Relation between neuritis and clinical background in diabetes mellitus.
Arch. of Int. Med., 85, 944-954, 1950.

12 - BOUCHARD C. -
Sur la perte des réflexes tendineux dans le diabète sucré.
Progrès Med. 12, 819, 1884.

13 - BOUDIN G., PEPIN E. -
Neuropathies diabétiques.
Entretiens de Bichat 1960.

14 - BOULET P., MIROUZE J., BARJON P., FABRE S. -
Etude de 94 neuropathies diabétiques.
Le diabète N° 2, 83-87, 1961.

15 - BOULIN et LAPRESLE -
Outre les complications neurologiques du diabète sucré.
E.M.C. nutrition.

16 - BOUREL M., SABOURAUD D., LENOIR P., GOUFFAULT J., PAWLOTSKY Y., BADICHE A. -
Le masque neurologique de l'hypotension artérielle orthostatique.
Med. Int. Vol. 3 N° 2, fév. 1968.

17 - BOWEN B.D., AARON A.H. -
Gastric secretion in diabetes mellitus.
Arch. Int. Med. 37, 674, 1926.

18 - BOYER P.H., ANDERSON D.H. -
A genetic study of celiac disease.
Am. J. Dis. Child. 91 : 131- 1956.

19 - BRADBURY J.B., EGGLESTON C. -
Postural hypotension, a report of 3 cases.
Am. Heart. J. I, 73, 1925.

20 - BRODY J.A., WERTLAKE P.T., LASTER L. -
Causes of intestinal symptoms in primary amyloidosis.
Arch. of Intern. Med. 113, N° 4, 1964.

21 - BUCHAN D.J. -
Jejunal biopsy in diabetic steatorrhea.
Gastroenterology, 42, N° 2, Fev. 1962.

22 - CAMBIER J., MASSON M., CHAI NICITHA -
Les neuropathies diabétiques.
Rev. Prat. 11 Nov. 1968. N° 26.

23 - CARTER C., SHELDON W., WALKER C. -
The inheritance of celiac disease.
Ann. human Genet. 23, 266, 1959.

24 - CATTAN R. -
Le rôle du système nerveux végétatif en pathologie gastro-intestinale.
S.A.P.I. (Tunis) (Editeur).

25 - CATTAN R. -
Exploration bactériologique des diarrhées chroniques par le tubage protégé.
Arch. des mal. de l'appareil digestif, 4, 9, 3 mars 1960, p. 189-210.

26 - CATTAN R., DOMART A., CATTAN D., FRUMUSAN F., HILLEMAND H. -
Hypotension orthostatique et troubles digestifs.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris, N° 15, 1962.

27 - CHAMBERS R.A., MEDD W.E., SPENCER H. -
Primary amyloidis with special reference to involvement of the nervous system.
Quart. J. Med. 27, 207-226, 1958.

28 - CHAMBRIER-RAHANDI E. -
Les diarrhées chez le diabétique.
Thèse Paris 1963.

29 - CHOPRA J.S. -
Diabetic neuropathy. A histo-pathological study of the sural nerve.
Abst. Sixième Congrès de la Fédération Internationale du Diabète, 1967.

30 - CHRISTENSEN J. -
The adrenergic nerves and gastrointestinal smooth muscle function.
Gastroenterology, vol. 55 N° 1.

31 - CHRISTENSEN N.J. -
The vascular and nervous function of the lower extremities of diabetics.
Abst. Sixième Congrès de la Fédération Internationale du Diabète 1967.

32 - COUTURIER D. -
Quand peut-on parler de diarrhées d'origine nerveuse ?
Vie Médicale N° 49, Octobre 1968.

33 - CROIZAT P., VIALA J.S., PALLIARD P., BOTHIER F., BRUNA M. -
Troubles de l'évacuation vésicale au cours du diabète. Rôle d'un résidu vésical dans l'apparition d'une infection urinaire.
Le Diabète, 2, 75-77, 1962.

34 - DEBRAY C., CERF M., MARCHE C., DORF G. -
Diarrhée grave avec dénutrition au cours de l'amylose.
Arch. Fr. des mal. de l'App. Dig. 57, N° 10, 1968.

35 - DONALDSON -
Pannel on malabsorption.
Gastroenterology 47, 453, 1964.

36 - DRAGSTEDT L.R., WOODWARK E.N. -
Appraisal of vagotomy for peptic ulcer after seven years.
J. Amer. Med. Ass. 145, 1951.

37 - DRAPKIN A., COHN K., SIROTA D.K., MATZ R. -
Interossous thenar and hypothenar atrophy as a manifestation of diabetic neuropathy.
Diabetes, 14, 454, 1965.

38 - DURET R., MAINGUET P., THYS O. -
Les diarrhées et les stéatorrhées dans le diabète.
Acta gastroenterologica Belgica 30 (4), avril 1967.

39 - EDWARDS D.A.W. -
The nervous control of intestinal motility and its relation to the mechanism of the cardiac sphincter.
7ème congrès international de gastroentérologie.
Bruxelles, 1964.

40 - ELLENBERG M. -
Diabetic neuropathy presenting as the initial clinical manifestation of diabetes.
Ann. Int. Med. 49 p. 620-631, 1958.

41 - ELLENBERG M. -
Retrograde ejaculation in diabetic neuropathy.
Ann. Int. Med. 65, N° 6, Dec. 1966.

42 - ELLENBERG M. -
Diabetic neuropathy of the upper extremities.
Diabetes 14, 454, 1965.

43 - ELLENBERG M. -
Treatment of diabetic neuropathy with diphenylhydantoin.
Abst. 6ème Congrès de la Fédération internationale du diabète, 1967.

44 - ELLENBERG M., BOOKMAN J. -
Diabetic diarrhea and malabsorption syndrome.
Diabetes, 9, 14, 9, 1960.

45 - ELLENBERG M., KRAINER L. -
Diabetic neuropathy.
Diabetes, 8, 279, 1959.

46 - ENDTZ L.J., GHATA J., AZERAD E. -
Le métabolisme de l'acide pyruvique dans le diabète et la neuropathie diabétique.
Le diabète, N° 5, juin-juillet 1963.

47 - FAGERBERG S.E. -
Diabetic neuropathy. A clinical and histological study of the significance of vascular affections.
Acta Med. Scand. 1959, suppl. 345.

48 - FAGERBERG S.E. -
Studies on the pathogenesis of diabetic neuropathy. Relation between clinicaly demonstrable neuropathy and pathoanatomic investigations of nerves.
Acta. Med. Scand. 156, 925, 1956.

49 - FINDLEY J.W., ADAMS W. -
Primary systemic amyloidosis simulating constrictive pericarditis with steatorrhea and hyperesthesia.
Arch. of Int. Med. 81, N° 3, 1948.

50 - FRANCOIS R., MOURIQUAND C. -
Diarrhée incoercible et fatale chez un jeune diabétique. Etude des plexus myentériques.
Le diabète, N° 46, nov.-déc. 1957.

51 - FRENCH J.M., HALL G., PARISH D.J., SMITH W.T. -
Peripheral and autonomic nerve involvement in primary amyloidosis associated with uncontrollable diarrhea and steatorrhea.
Am. J. Med. 39, 1965.

52 - GARCIA DE LOS RIOS M., MEYER J., NUNEZ R., VALIENTE S. -
Motor nerve conduction velocity in diabetic patients.
Abst. 6ème congrès de la Fédération internationale du diabète, 1967.

53 - GARCIN R., LAPRESLE J. -
Complications nerveuses périphériques et centrales du diabète sucré.
Les Assises de Médecine N° 6, nov. 1956.

54 - GARLAND H. -
Diabetic amyotrophy.
Brit. Med. J. 2, 1287, 1955.

55 - GARLAND H., TAVERNER D. -
Diabetic myelopathy.
Brit. Med. J. 1405, 1953.

56 - GILAT T., SPIRO H.M. -
Amyloidosis and the gut.
Amer. J. of Dig. diseases, N° 13, p. 619-633, juillet 1968.

57 - GITELSON S., SCHWARZ A. -
Gallblader dysfunction in diabetes mellitus.
The diabetic neurogenic gallblader.
Diabetes, 12, 308, 1963.

58 - GOLDSTEIN F., WIRTS C.W. -
Bacterial cultures of duodenal and gastric aspirates in diabetic diarrhea and steatorrhea.
Abst. 6ème Congrès de la Fédération internationale du diabète, 1967.

59 - GOODMAN J.I. -
Etiology of the diabetic neuropathies.
Am. J. Dig. Dis. 22, 236, 1955.

60 - GOODMAN J.I. -
Diabetic anhydrosis.
Am. J. Med. 41, 831-835, 1966.

61 - GRAVELEAU J. -
Les neuropathies diabétiques.
Press. Med. 71, N° 19, 20 avril 1963.

62 - GREEN P.A., HIGGINS J.A., BROWN A.L., HOFFMAN H., SOMMERVILLE R.L. -
Amyloidosis : apprisal of intubation biopsy of the small intestine in diagnosis.
Gastroenterology, 41, 452-456, 1961.

63 - GREGERSEN G. -
The significance of age, duration of diabetes, and metabolic state to the nervous function in diabetics.
Abst. 6ème Congrès de la Fédération internationale du diabète, 1967.

64 - GRIMSON K.S., ROWE C.R., TAYLOR H.M. -
Results of vagotomy during 7 years.
Ann. Surg. 135, 621, 1957.

65 - GRODZKI M., MAZURKIEWICZ-ROZYNSKA E., CZYZYK A. -
Diabetic cholecystopathy.
Abst. 6ème Congrès de la Fédération Internationale du diabète, 1967.

66 - HERSKOVIC T., BARTHOLOMEW L.G., GREEN P.A. -
Amyloidosis and malabsorption syndrome.
Arch. Int. Med. 114, N° 5, 1964.

67 - HILLEMAND B. -
Manifestations digestives au cours des atteintes du système nerveux central.
Paris 1955, Foulon, Edit.

68 - HODGES F.J., RUNDLES R.W., HANELIN J. -
Roentgenologic study of small intestine. Dysfunction associated with neurologic diseases.
Radiology : 49 : 659-673, 1947.

69 - HOHL R.D., FRAME B., SCHATZ I.J. -
The shy-drager variant of idiopathic orthostatic hypotension.
Am. J. Med. 39, 1965.

70 - INGELRANS L. -
Névralgies et névrites diabétiques.
Gaz. Hôp. Paris, 79, 303-306, 1906.

71 - IVES E.R. -
Protein content of cerebrospinal fluid of diabetics patients.
Bull. Los Angeles Neurol. Soc. 22, 95, 1957.

72 - JORDAN W.R. -
Neuritic manifestations in diabetes mellitus.
Arch. Int. Med. 57 : 307 - 1936.

73 - JORDAN W.R. -
The effect of diabetes on the nervous system.
South Med. J. 36 : 45 - 1945.

74 - JOSLIN E.P., ROOT H.F. -
The protein of the cerebrospinal fluid in diabetic neuropathy.
Tr. A. Am. Physicians, 54 : 251, 1939.

75 - KALBFLEISH J.M., WOODS A.H. -
Orthostatic hypotension associated with pernicious anemia.
J.A.M.A. Vol. 182, N° 2, 1962.

76 - KASSANDER P. -
Asymptomatic gastric retention in diabetics (Gastroparesis diabeticorum).
Ann. Int. Med. Vol. 48, N° 4, 1958.

77 - KISSEL P. -
Le problème des neuropathies périphériques du diabète.
J. An. de diab. de l'Hôtel Dieu, 123-130, 11-13 mai 1961.

78 - LARCAN A., HURIET C., VAILLANDET M., FAUCHIER J.P. -
Les manifestations vésicales au cours du diabète. Intérêt de la cystomanométrie.
Press. Med. 73, 273 - 1965.

79 - LARSON D.L., AUCHINCLOSS J.H. -
Multiple symetric bilateral cranial nerve palsies in patients with unregulated diabetes mellitus.
Arch. Int. Med. 85, 265, 1950.

80 - LEBOURHIS -
Etude des polynévrites diabétiques.
Thèse Paris 1953.

81 - LESTON J.M., FUMAGALLI J.L.A., ALVAREZ F., SLAVUTZKY I., FERNANDEZ J.M., BROCATO O., LUELMO F., de YACONIS L.N. -
Peripheral neuropathies in tuberculous diabetic patients.
Abst. 6ème congrès de la Fédération internationale du diabète, 1967.

82 - LEVIN J.M., RAVENNA P., WEISS M. -
Idiopathic orthostatic hypotension.
Arch. Int. Med. 114, N° 1, 1964.

83 - LEWIS C.W. -
Diabetes and neuropathy.
Brit. Med. J., 2, 1330, 1964.

84 - LEYDEN E. -
Die Entzundung der peripheren Nerven.
Deut. Militar. Zeitsch. 17 : 49, 100, 1887.

85 - LORTAT-JACOB J.L., CORNET A., RENE L., GUERRE J., BLANC L. -
Les dyskinésies de l'estomac et du grêle des vagotomisés.
Soc. Med. Hôp. Paris, 118, N° 2, 1967.

86 - MAC KITTRICK L.S., ROOT H.F. -
Diabetic surgery.
Philadelphie. Lea and Febiger, 1928.

87 - MAILMAN R.H. -
Steatorrhea with diabetes.
Ann. Int. Med. 49, N° 1, 1958.

88 - MAISON E. -
Les diarrhées et leur traitement.
Précis pour le praticien. Maloine Editeur.

89 - MALINS J.M., FRENCH J.M. -
Diabetic diarrhoea.
Quart. J. Med. 26 : 467. 1957.

90 - MANDELSTAM P., LIEBER A. -
Esophageal dysfunction in diabetic neuropathy - gastroenteropathy.
J.A.M.A. 201, N° 8, 1967.

91 - MARCHAL DE CALVI -
Recherches sur les accidents diabétiques.
Paris P. Asselin 1864.

92 - MARKS I.N., SHUMAN C.R., SHAY H. -
Gastric acid secretion in diabetes mellitus.
Ann. Intern. Med. 51, N° 42, 1959.

93 - MARTIN M.M. -
Diabetic neuropathy.
Brain, 76, 594-624, 1953.

94 - MARTIN M.M. -
Neuropathic lesions of the feet in diabetes mellitus.
Proc. Roy. Soc. Med. 47, 139-140, 1954.

95 - MARTINEZ M. -
Impotency in the diabetic patient.
Abst. 6ème Congrès de la Fédération Internationale du diabète. 1967.

96 - MIRSKI A., FUTTERMAN P., BROH-KAHN R.H. -
The quantitative measurement of vibratory perception in subjects with and without diabetes mellitus.
J. Lab. Clin. Med. 41, 221, 1953.

97 - MONTEIRO J.G. -
Familial amyloidosis with gastrointestinal neuropathy.
Gut. 9, 1968.

98 - MULDER D.W., LAMBERT E.H., BASTRON J.A., SPRAGUE R.G. -
The neuropathies associated with diabetes mellitus.
Neurol. (Minneap.) II, 275,1961.

99 - NEALE G. -
Diabetes and steatorrhea.
Proc. Roy. Soc. Med. 60, 142-144, 1967.

100 - NICK J., CONTAMIN F., ESCOUROLLE R., GUILLARD A., MARCANTONI J.P. -
Hypotension orthostatique idiopathique avec syndrome neurologique complexe à prédominance extrapyramidale.
Revue neurologique, 116, N° 3, 1967.

101 - PESTEL M. -
L'hypotension orthostatique.
Press. Med. 72 N° I, 4 janv. 1964.

102 - PIRART J. -
Diabète et appareil digestif : relations réciproques.
Acta gastroenterologica Belgica 30 (4) avril 1967.

103 - PIRART J. -
Diabetic neuropathy : a metabolic or a vascular disease ?
Diabetes, vol. 14, N° I, 1965.

104 - PIRART J. -
Les neuropathies diabétiques.
Le diabète, N° 4, avril-mai 1963.

105 - PIRART J., COERS C. -
Clinical experience in diabetic neuropathy.
Abst. 6ème congrès de la Fédération internationale du diabète, 1967.

106 - PONT M. -
L'hypotension orthostatique.
Thèse Med. Lyon, 1944.

107 - PORCHER J.C. -
Ostéo-arthropathie médiotarsienne chez un diabétique.
Thèse Med. Paris 1962.

108 - RABINOVITCH I.M. -
Achlorydria and its clinical significance in diabetes mellitus.
Am. J. Dig. Diseases, 16 : 322, 1949.

109 - RAZAVI M., NELSON A.R., PICCHI J. -
Postural hypotension associated with anhydrosis and unchanging pulse.
Arch. Intern. Med. 106, N° 5, 1960.

110 - RESKE-NIELSEN E., HARMSEN A., LUNDBAEK K. -
Histopathological changes of the intramuscular nervous system and subneural apparatus in long term juvenile diabetes.
Abst. 6ème Congrès de la Fédération Internationale du diabète. 1967.

111 - RIBEIRO DO ROSARIO -
Aspect clinique et physiopathologique des troubles digestifs de l'amylose primaire, type portugais.
Acta gastro-enterologica Belgica, 24, 391-399, 1961.

112 - ROMANI J. -
La neuropathie diabétique.
Cahiers du collège de Médecine, 8, N° 2, 1967.

113 - ROOT H.F., POTE W.H., FREHNER H. -
Triopathy in diabetes.
Arch. Intern. Med. 94, 931, 1954.

114 - ROOT H.F., WHITE P. -
Diabetes mellitus.
Landsberger New-York 1956 (p. 162).

115 - ROSECAN M., GLASER R.J., GOLDMAN M.L. -
Orthostatic hypotension and impotence.
Circulation, 6 : 30-33, 1952.

116 - RUKAVINA J.G., BLOCK W.D., JACKSON C.E., FALLS H.F., CAREY J.H., CURTIS A.C. -
Primary systemic amyloidosis.
Medicine (Baltimore) 35 : 239-334, 1956.

117 - RUNDLES R.W. -
Diabetic neuropathy. General review with report of 125 cases.
Medicine (Baltimore), 24 : 111-160, 1945.

118 - SALAMA B.I. -
Sexual impotence in diabetics.
Abst. 6ème Congrès de la Fédération Internationale du diabète. 1967.

119 - SCHATZ I.J., PODOLSKY S., FRAME B. -
Idiopathic orthostatic hypotension. Diagnosis and treatment.
J.A.M.A. Vol. 186, N° 6, 1963.

120 - SCHNEIDER P.B. -
Orthostatic hypotension.
Arch. Intern. Med. 110, N° 2, 1962.

121 - SHARPEY-SCHAFFER E.P., TAYLOR P.J. -
Absent circulatory reflexes in diabetic patients.
Lancet 7124, p. 559, 1960.

122 - SHERIDAN E.P., BAILEY C.C. -
Diabetic nocturnal diarrhea.
J.A.M.A. vol. 130 N° 10. Juillet 1946.

123 - STOICHITA S., BROSTEANO E. -
Le contrôle nerveux de la motilité oesophagienne à l'état normal et pathologique.
7ème Congrès international de gastroentérologie.
Bruxelles 1964.

124 - SULLIVAN J.F. -
The neuropathies of diabetes.
Neurology (Minneap.) 8, 243, 1958.

125 - SULLIVAN J.F., TWITCHELL T.E., GHERARDI G.J., VANDELAAN W.P. -
Amyloid polyneuropathy.
Neurology (Minneap.) 5, 847-855, 1955.

126 - SUMI S.M., FINLAY S.M. -
On the pathogenesis of diabetic steatorrhea.
Ann. Int. Med. 55, 994. 1961.

127 - TEXTER E.C. -
Factors which control the motility of the gastro-intestinal tract.
7ème Congrès international de gastroentérologie.
Bruxelles 1964.

128 - TEXTER E.C., DANOVITCH S.H., KUHL W.J., TOMHAVE W.G., HADDY F.J. -
Physiologic studies of autonomic nervous system dysfunction accompanying diabetes mellitus.
Am. J. Dig. Diseases, vol. 7, N° 6, 1962.

129 - THOMPSON M.W. -
Heredity maternal age and birth order in the etiology of celiac disease.
Am. J. Human Genet. 3 : 159. 1951.

130 - TRAVIS, BRIDWELL, WHITE F.W. -
Peroral jejunal biopsy in a patient with diabetic diarrhea.
Diabetes, 10, N° I, 1961.

131 - VANTRAPPEN G., HELLEMANS J., VERBEKE S., VANDENBROUCKE J. -
La motilité duodénale.
7ème Congrès international de gastroentérologie.
Bruxelles 1964.

132 - VARAY A. -
Précis de gastroentérologie.
Masson Editeur.

133 - VEGA-DIAZ F. -
Alternating orthostatic hypotension and hyperthyroidism of probable hypophysial-hypothalamic origin.
Brit. Med. J. I : 169-171. 1949.

134 - VERON J.P. -
Les neuropathies diabétiques.
Medicographies N° 88.

135 - VINNIK I.E., KERN F., STRUTHERS J.E. -
Malabsorption and the diarrhea of diabetes mellitus.
Gastroenterology 43, N° 5, Nov. 1962.

136 - VINSON P.P., WILDER R.M. -
Diffuse ulceration of the oesophagus and trachea associated with diabetes mellitus.
Arch. Intern. Med. 52, 541-544, 1933.

137 - VOJINOVITCH L. -
Etude clinique de 6 observations de syndromes neurologiques complexes observés chez des diabétiques.
Thèse Med. Paris 1954.

138 - WAITE J.H., BEETHAM W.P. -
The visual mechanism in diabetes mellitus : a comparative study of 2002 diabetics and 457 non diabetics for control.
New England J. Med. 212 : 367, 429, 1935.

139 - WHITE P. -
Diabetes in youth.
New-England J. Med. 224 : 586, 1941.

140 - WILLIAMSON R.T. -
The symptoms due to peripheral neuritis or spinal lesions in diabetes mellitus.
Rev. Neurol. et Psychiat. 5 : 550. 1907.

141 - WOHL M.G. -
Avitaminosis in the course of diabetes.
J.A.M.A. 87 : 901, 1926.

142 - WOLTMAN H.W., WILDER R.M. -
Diabetes mellitus, pathologic changes in the spinal cords and peripheral nerves.
Arch. Intern. Med. 44 : 576, 1929.

143 - WOOTEN, MERIWETHER -
9 patients with diabetic gastric atony.
J.A.M.A. 176 : 1082, 1961.

144 - WRUBLE L.D., KAISER M.H. -
Diabetic steatorrhea : a distinct entity.
Am. J. Med. vol. 37, juillet 1964.